

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL DEL ESTADO “JESUS ENRIQUE GRAJEDA”



TESIS:

**“SEGUIMIENTO SEROLÓGICO DE ANTICUERPOS ANTI-RBD EN
CHIHUAHUENSES DE 50 A 60 AÑOS INMUNIZADOS CON LA VACUNA PFIZER
BIONTECH”**

POR:

GABRIELA LIZZETH ROJERO NEVÁREZ

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER ELGRADO DE:
MEDICINA INTERNA





**“SEGUIMIENTO SEROLÓGICO DE ANTICUERPOS ANTI-RBD EN
CHIHUAHUENSES DE 50 A 60 AÑOS INMUNIZADOS CON LA VACUNA PFIZER
BIONTECH”**

Investigador:
Gabriela Lizzeth Rojero Nevárez
Medicina Interna

DIRECTOR DE TESIS/ ASESOR METODOLÓGICO
Dr. Gerardo Pavel Espino Solís
Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH

ASESOR TEMÁTICO
Dr. Carlos Chávez Trillo
Hematología del Hospital Universitario de Chihuahua



TESIS DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA
“SEGUIMIENTO SEROLÓGICO DE ANTICUERPOS ANTI-RBD EN
CHIHUAHUENSES DE 50 A 60 AÑOS INMUNIZADOS CON LA VACUNA PFIZER
BIONTECH”

Dr. Said Alejandro De La Cruz Rey
Secretaria de investigación y posgrado de la Facultad de Medicina y Ciencias
Biomédicas.

Dra. Megny González Ramírez
Jefa del departamento de Enseñanza Médica Hospital Central Del Estado

Dr. César Enrique Tinoco Ronquillo
Profesor Titular de la especialidad en Medicina Interna

Dr. Carlos Chávez Trillo
Asesor Temático. Médico de base Hematología

Dr. Gerardo Pavel Espino Solís
Director de tesis. Jefe de Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH.



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios pues sin duda me ha demostrado su presencia y amor durante este periodo de mi vida que no fue fácil. También estoy muy agradecida con mis asesores de tesis y todo el personal del laboratorio por su valioso tiempo y su apoyo para poder concluir este proceso.

Sin dejar de mencionar a mis compañeros de residencia que se convirtieron en mi familia y por supuesto a mis maestros de especialidad por creer en mí aun en tiempos difíciles, por sus conocimientos y muestras de cariño a lo largo de estos años. Y, por último, pero no menos importante a mi familia por su apoyo incondicional.



ÍNDICE

1. Resumen	6
2. Antecedentes.....	9
2.1 Marco teórico.....	9
Introducción.....	9
Genoma y estructura viral	10
Fisiopatología y respuesta inmunológica	11
Cuadro clínico	12
Diagnóstico y pruebas complementarias	14
Tratamiento	16
Vacunas	17
2.2 Marco conceptual	20
3. Planteamiento del problema	26
3.1 Pregunta de investigación	26
4. Justificación	27
5. Hipótesis	28
6. Objetivos	29
6.1 Objetivo general.....	29
6.2 Objetivos específicos	29
7. Materiales y métodos	30
7.1 Diseño del estudio	30
7.2 Tipo de estudio	30
7.3 Población de estudio	30
7.4 Criterios de selección	30
7.5 Tamaño de muestra	31
7.6 Operacionalización de las variables.....	33
7.7 Análisis estadístico	34
7.8 Recursos	35
7.9 Consideraciones éticas	37
7.10 Metodología operacional	38
8. Cronograma.....	40
9. Resultados	41
10. Discusión.....	47
11. Conclusión.....	50
11. Recomendaciones.....	51
11. Bibliografía	52
12. Anexos.....	59



1. RESUMEN

“SEGUIMIENTO SEROLÓGICO DE ANTICUERPOS ANTI-RBD EN CHIHUAHUENSES DE 50 A 60 AÑOS INMUNIZADOS CON LA VACUNA PFIZER BIONTECH”

Introducción: En el 2020 se declaró la pandemia mundial por COVID-19, desde entonces múltiples medidas se han puesto en vigor para tratar de disminuir la tasa de contagios y de enfermedad grave. Dentro de estos esfuerzos se encuentran la salida al mercado de múltiples vacunas dentro de ellas la Pfizer. **Objetivo:** Se determinó el nivel de anticuerpos séricos IgG contra la proteína RBD del virus SARS-CoV-2 pre y post inmunización Pfizer. **Materiales y métodos:** En marzo del 2021 se realizó un estudio no experimental, observacional, transversal y prospectivo. En el cual se incluyeron a 41 individuos entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua con esquema completo de Pfizer, de los participantes 14 refirieron habían presentado infección previa. Se extrajeron muestras séricas las cuales se evaluaron mediante prueba de ELISA cuantitativa los niveles de anticuerpos IgG anti RBD SARS-CoV2 con una dilución 1:1000. Realizándose en diferentes tiempos siendo la primera una previa a existir vacunación y dos tomas post inmunización las cuales incluyeron a los 15 días posterior a la primera dosis y segunda dosis. **Resultados:** Se encontraron niveles más elevados de anticuerpos estadísticamente significativos con $p < 0.0001$ en la comparación la pre inmunización y post inmunización en la población total, evidenciándose que el grupo que había presentado enfermedad previa por Covid-19 presento en todo momento valor mayor de anticuerpos. **Conclusión:** La vacunación de Pfizer genero un aumento de anticuerpos IgG anti-RBD SARS-CoV2 en la población estudiada.



Palabras clave. SARS-Cov2, vacuna, anticuerpos RBD, serología, Pfizer

ABSTRACT

“SEROLOGICAL MONITORING OF ANTI-RBD ANTIBODIES IN CHIHUAHUA’s CITY RESIDENTS AGED 50 TO 60 YEARS IMMUNIZED WITH THE PFIZER BIONTECH VACCINE”

Introduction: COVID-19 pandemic was declared on 2020, since then multiple measures have been rolled out, looking to reduce the rate of infections and serious illness. Among these efforts are the release of multiple vaccines to the market, including Pfizer.

Objective: The level of serum IgG antibodies against the RBD protein of the SARS-CoV-2 virus pre and post Pfizer immunization was determined. **Materials and methods:** In march 2021 a non-experimental, observational, cross-sectional and prospective study was carried out. In which 41 individuals, between 50 and 60 years old, all of them living in Chihuahua city and with a complete Pfizer regimen were included, 14 of these participants reported having had a previous infection. Serum samples were extracted and the levels of IgG anti-RBD SARS-CoV-2 antibodies were evaluated using a quantitative ELISA test with a 1:1000 dilution. These samples were taken in different periods the first one was prior to vaccination and other two were post-immunization shots, taken with a 15-day difference. **Results:** Statistically significant higher levels of antibodies were found with a p value < 0.0001 in comparison between pre-immunization and post-immunization in the total population, showing that the group that had had a previous COVID-19 disease



presented a higher value of antibodies at all times. **Conclusion:** The Pfizer vaccination caused an increase in anti-RBD SARS-CoV2 IgG antibodies in the studied population.

Keywords. SARS-Cov2, vaccine, RBD antibodies, serology, Pfizer



2. ANTECEDENTES

2.1 MARCO TEÓRICO

Introducción

En diciembre de 2019 se presentaron casos crecientes de una neumonía atípica no identificada previamente los cuales fueron reportados en Wuhan, China(1). Por lo que el gobierno chino inicio de manera expedita investigaciones de las posibles etiologías de dicha enfermedad. Esas investigaciones arrojaron que el patógeno estaba correlacionado genéticamente con otro virus ya conocido el SARS – COV (1)(2). De esa manera la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombró de manera provisionalmente el día 12 de enero 2020 como el nuevo coronavirus de 2019 (2019 - nCoV). Cambiando de nombre hasta el 11 de febrero del mismo año por la misma institución a COVID-19 por sus siglas en inglés (Coronavirus Disease 2019) al mismo tiempo el Comité Internacional de Taxonomía lo nombró debido a la patología que generaba como SARS-COV2 de sus siglas en inglés (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) (1).

Este virus fue clasificado en el orden *Nido vírale*, familia *Coronaviridae* y del género *Betacoronavirus* (3). En dicha familia de los coronavirus, se han presentado anteriormente epidemias. Dentro de las que destacan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS -CoV) y el Síndrome respiratorio del Medio Oriente Medio (MERS -CoV) los cuales se han caracterizado por afectar de manera importante la salud pública (4) (5).

Se sospecha que el SARS-CoV 2 se originó en murciélagos esto debido a que la secuencia genómica completa del SARS-CoV-2 tiene un parecido del 96% con un



coronavirus relacionado con el SARS de murciélago (SARSr-CoV). Teniendo una similitud genómica menor a los coronavirus humanos de importancia medica conocidos a ese momento presentando solamente un 79,6 % con el SARS-CoV y 50% con el MERS(6)(5). Sigue sin confirmarse si existió o no hospedador intermedio entre de murciélagos y humanos (7).

La enfermedad de COVID-19 ha afectado desde su inicio hasta enero del 2024 a más de 773 millones de personas y más 7 millones de muertes a nivel mundial. En nuestro país el primer caso que se presentó fue a finales de febrero del 2020 (8), aumentando hasta agosto del 2023 a más de 7.7 millones de casos y poco más de 335 mil muertes (9).

Genoma y estructura viral

El COVID-19 tiene una forma esférica de un diámetro que oscila entre 80 y 220nm, el tamaño de su genoma es de aproximadamente 30kb el cual se encuentra envuelto por fosfoproteínas (3)(5)(10). El genoma del virus es un ARN de cadena única y lineal que se encuentra empaquetado por la presencia de una proteína N que genera la nucleocápside. A su vez la nucleocápside está envuelta por una bicapa lipídica de estructuras en forma de corona que contiene la proteína en espiga S (3).

La proteína en espiga (spike) S es una de las partes fundamentales de la estructura viral debido a que esta glicoproteína es la encargada de la fusión virus-célula e inductora de la respuesta celular (11). Dicha proteína en cuestión tiene en su conformación de dos dominios. El primero o S1 es el dominio de unión al receptor o RBD por sus siglas en



inglés, que es donde interactúa con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se expresa en la parte exterior de la célula humana y que tras dicha unión permite la unión del virus y la célula. Mientras que la subunidad S2 permite la fusión de membranas (12).

Fisiopatología y respuesta inmunológica

La principal manera de transmisión de este virus es en aerosol por las secreciones de un individuo infectado a otro individuo sano al estar en contacto. Con un período medio de incubación de entre 2 y 12 días con una mediana de 5 días(13) (14).

Los neumocitos son ACE2+, por lo que al entrar el virus y llegar a estos se inicia el proceso de autofagia. Con la consecuente reducción de la expresión de ACE2 en la membrana basal de los neumocitos; iniciando así parte de la base del daño del tejido pulmonar (15) .

Sin embargo, la respuesta inmune va más allá de solo lo relacionado al proceso de autofagia, si no que la respuesta inmune innata se media por macrófagos pulmonares y la respuesta ante el reconocimiento de receptores y una activación de cascada de citocinas proinflamatorias(16). Altos niveles de estas incluidas la IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF α se han descrito en la manifestación grave de esta infección llamada "tormenta de citocinas" o síndrome de liberación de citocinas (CRS) siendo un elemento importante en la patogénesis y mortalidad de COVID-19(17). Mientras que otras como los interferones tipo I y II parecen tener niveles bajos(18).



Por otra parte la respuesta celular de esta enfermedad esta mediada tanto por la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+, siendo estos últimos los responsables del 80% de la respuesta inmunológica adaptativa que se presentara(19). No obstante es en la respuesta innata donde los linfocitos T y B pueden funcionar como empleados o transportadores del virus desarrollando infección a distancia del pulmón siendo pieza importante de la gravedad de esta enfermedad (20).

Esto deja en evidencia que anticuerpos dirigidos contra la subunidad RBD son capaces de inhabilitar al virus y evitar su daño y propagación; por ende, la subunidad S1 se ha convertido en un blanco para la generación de vacunas (21).

Desde la primera epidemia por SARS se han investigado los anticuerpos producidos contra los coronavirus, encontrándose que los anticuerpos de memoria o IgG aparecen hasta después de 14 días de aparición de los síntomas. Estos tienen la condición que no generan inmunidad de por vida pues van disminuyendo su cantidad con el transcurso del tiempo(22).

Cuadro clínico

La infección por COVID-19 puede variar de manera importante de ser asintomática hasta una insuficiencia respiratoria aguda(23). En la mayor parte de la población el curso de la infección por COVID es leve o asintomático siendo así en aproximadamente 80-90% los casos (24).

Cuando se llegan a presentar enfermedad sintomática, el cuadro clínico más común es fiebre, tos y astenia. Otros signos y síntomas menos comunes son el esputo, cefalea,

diarrea, disnea , dolor torácico tipo pleurítico , linfopenia, rinorrea, estornudos, odinofagia, disgeusia, anosmia y dolor abdominal(2)(14)(23).

Esta enfermedad se vuelve grave solo en más o menos del 10% de los casos y solamente se vuelven críticos aproximadamente el 5% de los casos, los cuales presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda, necesidad de apoyo de ventilación mecánica, estado de choque, falla multiorgánica y en los casos más graves la muerte (23)(24)(25). La duración media desde el inicio de la sintomatología hasta el ingreso hospitalario se estimó en aproximadamente 12 días (14).

Aunque el curso clínico en enfermedad leve es favorable , en los pacientes hospitalizados se ha observado que aproximadamente un 30% tiene una enfermedad progresiva(26).

Debido a la amplia variedad el espectro clínico que pueden presentar los pacientes se decidió a nivel internacional dividirlos según su severidad en las siguientes categorías (27):

Tabla 1. Características del cuadro clínico según su estado de gravedad.

Severidad	Características
Asintomática	Prueba virológica positiva (PCR o antígeno) pero no tienen síntomas compatibles con COVID-19
Leve	Personas que tienen cualquiera de los diversos signos y síntomas de COVID-19 (p. ej., fiebre, tos, odinofagia, astenia, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, anosmia, disgeusia) pero SIN datos clínicos de dificultad respiratoria, disnea ni imágenes anormales del tórax

Moderada	Evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores durante el período clínico. Imágenes radiológicas compatibles y que tienen una saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso SpO ₂ ≥94% en aire ambiente al nivel del mar.
Grave	Evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores con: <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ <94% en aire ambiente al nivel del mar, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg, frecuencia respiratoria >30respiraciones/min o infiltrados pulmonares >50%.
Crítica	Intubados por insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o daño multiorgánico.

Tabla 1. Características del cuadro clínico presentado por los pacientes según su estado de gravedad. Definición de pacientes asintomáticos, con enfermedad leve, moderada, grave y crítica. Elaboración propia.

Existen múltiples factores que se han correlacionado con la severidad de esta enfermedad. En México los predominantes factores de riesgo fueron la diabetes, hipertensión, obesidad y la edad mayor a 65 años presentando este tipo de población mayores tasas de hospitalización y mortalidad(8).

Diagnóstico y pruebas complementarias

El diagnóstico inicial del COVID-19 es clínico basándose en los signos y síntomas del paciente. Sin embargo, para su confirmación es necesaria pruebas laboratoriales diagnósticas (28).



El estudio considerado en la actualidad como el gold standard es la RT-PCR que es una prueba de amplificación del ácido nucleico (NAAT). La muestra se puede obtener con un hisopado de la vía aérea superior que incluya la nasofaringe y orofaringe; o bien de la vía aérea inferior con muestras obtenidas a través de un aspirado traqueal o lavado broncoalveolar. Siendo el método preferido la muestra de vías respiratorias superiores debido a que el lavado broncoalveolar y uso de broncoscopia son métodos invasivos y de difícil acceso(24).

A pesar de que el RT-PCR es considerado el estudio de elección tiene desventajas y limitaciones importantes para su uso en la práctica clínica diaria como su costo, necesidad de equipo especializado, necesidad de personal capacitado para realizarlo y que su resultado no es inmediato durando hasta 4 horas(28).

En la actualidad los médicos prefieren el diagnóstico basado en antígenos, con toma de muestra con hisopo nasofaríngea y orofaríngea, la cual puede ser realizada fácilmente incluso por el propio paciente. Este estudio detecta fragmentos de proteínas en el virus o dentro de él. Las ventajas de esta prueba es que a diferencia de la RT-PCR puede detectar la infección en 15 minutos(29).

Es de relevancia mencionar que una prueba negativa de las anteriores no excluye el diagnóstico de SARS-CoV-2 especialmente en personas con cuadro clínico muy compatible y que la prueba se realizó en los primeros 1-3 días de síntomas(24).



Conjuntamente en aquellos pacientes con síntomas de moderados a graves, se considera necesario como estudio complementario una tomografía de tórax simple para evaluar el grado de lesión pulmonar presentado(28). Actualmente se utiliza una escala tomográfica llamada CO-RADS la cual evalúa de manera categórica dicha afectación pulmonar teniendo un rendimiento muy bueno para predecir COVID-19 con muy buena correlación entre médicos(30). Los patrones tomográficos característicos en los pacientes con neumonía por SARS-COV2 son opacidades en vidrio despolido focales o bilaterales; así como un patrón en empedrado desorganizado (31).

Tratamiento

Es necesaria la valoración de la gravedad de la enfermedad para seleccionar adecuadamente el tratamiento apropiado para cada caso, así como valorar si es preciso su hospitalización. Al momento se recomienda tratamiento sintomático a todas las personas que lo requieran con diagnóstico de COVID-19 (27).

En los pacientes que no necesitan hospitalización que previamente eran sanos no se recomienda otro manejo separadamente del sintomático. No obstante, existe otro manejo en algunos individuos considerados como sujetos con alto riesgo de progresión a enfermedad severa. Siendo estos definidos por presentar factores de riesgo como ser mayores de 65 años, inmunocomprometidos, obesidad con IMC mayor a 35, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica o individuos no vacunados contra COVID-19. En estos casos se recomienda el antiviral combinado de Paxlovid (nirmatrelvir+ritonavir)



a una dosis de 300/100mg dos veces al día por 5 días recomendando utilizarlo en los primeros 5 días de inicio de los síntomas(27)(32).

Por otra parte, los pacientes hospitalizados con enfermedad moderada a crítica se recomienda tratamiento antiviral a base de Remdesivir, anticoagulación profiláctica y corticoesteroides a base de dexametasona(27)(33)(34). Agregándose al tratamiento de enfermedad grave y crítica también tocilizumab el cual es un anticuerpo monoclonal anti IL-6 que ha demostrado disminución de la mortalidad de manera importante(27).

Vacunas

A pesar de que la infección por COVID-19 genera respuesta inmune más rápida e intensa que con respecto a la vacunación, esta última genera anticuerpos más altos y duraderos(35). El estado de anticuerpos anti-RBD en el humano es uno de los marcadores principales de la respuesta a la vacunación traduciéndonos protección activa contra la infección celular y proliferación viral (36).

Desde el inicio de estado de emergencia sanitario se inició una carrera para la producción de vacunas contra la creciente pandemia. De forma que se inició el diseño de dichas vacunas independientemente que no cumplieran todos los registros de seguridad; estando disponibles para la población gracias a la autorización de su uso por la emergencia (37). Hasta agosto del 2023 existen 26 vacunas aceptadas y 18 más en proceso de autorización. Estas se dividen en base a su tecnología o mecanismo de acción dentro de las cuales destacan los siguientes (38):

Tabla 2. Tecnologías y mecanismo de acción de vacunas más comunes

Tecnología	Mecanismo acción	Laboratorio
ARN Y ADN	ARN o ADN modificado genéticamente para generar una proteína que provoque de forma segura una respuesta inmune	Pfizer, moderna, CureVac
Vectores virales	Utiliza otros virus que sean inofensivos o seguros, pues no pueden causar enfermedades, pero sirve para transportar para de la información genética del coronavirus para generar una respuesta inmune.	AstraZeneca, canSino, SpuntnikV, Johnson&Johnson
Virus inactivado	Se utiliza el propio virus, pero este ha sido inactivado por medio de sustancias químicas, calor o radiación para que no cause enfermedad, pero si genere respuesta inmune	Sinovac-Coronavac, Sinopharm, Bharat, Valneva
Basadas en Proteínas virales	Utiliza fragmentos inofensivos de proteínas o cubiertas de proteínas que imitan el virus COVID-19 para generar de forma segura respuesta inmune	Novavax / Serum Institute of India

Tabla 2. Tecnologías y mecanismo de acción de vacunas más comunes en el mercado actualmente contra Covid-19. Explicación breve de las vacunas más comunes utilizadas en la actualidad contra Covid-19 con su mecanicismo de acción. Elaboración propia.



La primera vacuna que recibió autorización tanto de la FDA como de la EMA en América y Europa respectivamente fue la ARNm BNT162b2 de Pfizer-BioNTech. Esto debido a su eficacia en adultos sanos presentando protección contra la enfermedad con una elevación de anticuerpos a los 11 días después de la primera dosis (35).

BioNTech y Pfizer fueron los encargados de la vacuna BNT162b2,4 este primero siendo quien fabrico dicha molécula y el segundo el encargado del diseño y estudio de esta. La vacuna BNT162b2 es una nanopartícula lipídica creada por ARN modificado con nucleósidos por dos mutaciones de prolina las cuales codifican a la proteína espiga, la cual permite bloquear al virus en la fase previa a la fusión celular. Esta logra una eficacia con dos dosis de 30 µg de BNT162b2 con 21 días de diferencia del 95% contra Covid-19 (39). Sin embargo, aproximadamente a los 264 días de la aplicación de una sola dosis se pierde la presencia de anticuerpos anti RBD. Lo que marca el límite de la protección de la vacuna(40).

Dentro de los efectos adversos más comunes reportados por la vacuna BNT162b2 fueron el dolor sitio de aplicación, reacción local, astenia, cefalea y fiebre (41). Se ha evaluado que aquellos que presentan efectos adversos a la vacuna de tienen mayores probabilidades de presentar una respuesta de anticuerpos más larga (42).



2.2 MARCO CONCEPTUAL

En un estudio elaborado por He et al en 2004 llamado “Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine” publicado en “Elsevier” realizaron un estudio experimental para demostrar que la inmunización con la proteína RBD puede crear anticuerpos IgG en conejos, el estudio se hizo obteniendo muestras previo a la inmunización luego a los 10 días posteriores de la inmunización y posteriormente cada 3 semanas. Obteniendo un resultado satisfactorio, donde se demostró que se inhibe eficazmente la unión de S1 al receptor ACE2 obteniendo títulos de anticuerpos neutralizantes contra SARS-COV, inhibiendo así la infección. En la discusión vale la pena mencionar que, a pesar de la actividad protectora en conejos, no se logró probar la actividad protectora de los anticuerpos anti-RBD de conejo en otros modelos animales ni en el humano, aunque los resultados sugieren que pudiera generar protección contra la enfermedad(21).

Otro artículo fue publicado por Tang et al en 2011 de nombre “Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study” publicado en la revista “The Journal of Immunology” realizaron un estudio observacional de casos y controles a 6 años para medir la duración de los anticuerpos específicos, así como las respuestas de las células B y T de memoria a los Ag del SARS-CoV en personas que habían estado infectadas previamente contra personas sanas. En sus resultados descubrieron que la respuesta fue prácticamente nula en el tiempo esto con respecto a los anticuerpos IgG, la respuesta de células B de memoria específica de Ag del SARS-CoV, encontrándose solo reacción de las células T



de memoria en aproximadamente un 61% de los pacientes recuperados del SARS, la cual no se observaba en los controles sanos. Señalando en su discusión que a pesar de encontrar que existía la elevación en las células T de memoria estas no son necesariamente protectoras señalando la importancia de proteger a las personas de las posibles reinfecciones por coronavirus(22).

En el 2021 el Dr. Stephen J. et al publicaron en la revista “The New England Journal of Medicine” un ensayo multinacional observacional, aleatorizado y controlado con placebo “Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months”. Esta tenía como objetivo demostrar el beneficio de la vacunación con BNT162b2 entre individuos que recibieran la vacuna contra aquellos que recibieran placebo. El estudio incluyó individuos mayores de 16 años que estuvieran sanos o tuvieran condiciones médicas crónicas estables siendo un total de 45,441 personas. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir dos inyecciones intramusculares de 30 µg, con 21 días de diferencia, de BNT162b2 (0,3 ml de volumen por dosis) o placebo de solución salina con un seguimiento posterior de al menos 6 meses en el grupo de BNT162b2. Obteniendo un resultado favorable al observarse que posterior a la aplicación de la segunda dosis de BNT162b2 presento una eficacia general contra esta enfermedad de 91.7% pero obteniendo resultados aún más favorecedores en prevenir enfermedad grave presentando una eficiencia del 96.7 %. Sin embargo, estos anticuerpos fueron disminuyendo paulatinamente con el tiempo su eficacia hasta un 83,7 % al cuarto mes.



Dentro de las limitaciones del estudio se presentó la necesidad ética y práctica de inmunizar a los receptores iniciales considerados el control del estudio que recibieron placebo es decir aquellos sin vacunación. Esto debido a que se les ponía en riesgo si no se inmunizaban, por lo que no se pudo dar seguimiento a los 6 meses a estos; además que no abordaron a los menores de la edad señalada ni a las mujeres embarazada(37) .

Trougakos et al en el 2021 a través de “BMC Med” publicaron el estudio prospectivo observacional “Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients”. En el proyecto se compararon a los individuos post vacunados a los 5 meses con BNT162b2 contra los pacientes hospitalizados por COVID-19 con enfermedad moderada o grave, así como con pacientes recuperados evaluando las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares incluyendo la cuantía de IgG anti-spike-RBD y de anticuerpos neutralizantes (NAb) en ambos grupos. En sus resultados se describe que todos los pacientes presentaron elevación de anticuerpos. Pero aquellos con COVID-19 grave presentaron una respuesta inmunitaria más rápida e intensa. Sin embargo, encontraron que la vacunación induce niveles de anticuerpos por más tiempo en comparación con los que presentaron enfermedad por SARS-COV2 (35).

En “Nature Medicine” se publicó en el 2021 el estudio prospectivo observacional “Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2” escrito por Ebinger et al. En este se analizaron a 1090 trabajadores



de un centro médico académico de California que fueron inmunizados por Pfizer. De esos trabajadores 86 tenían antecedente de con infección previa por SARS-CoV-2 se realizaron muestras de anticuerpos IgG RBD en tres momentos: antes o hasta 3 días después de la primera dosis; luego dentro de los 7 a 21 días posteriores esa misma dosis y por último dentro de los 7 a 21 días posteriores a la segunda dosis. Además, se compararon con tres muestras tomadas al mismo tiempo de 217 personas que habían tenido una infección previa en los diez anteriores. Evidenciándose que las personas con infección previa por SARS-CoV-2 tuvieron niveles de anticuerpos más altos en todo momento. Siendo significativamente mayor 94,3% versus 37,3% en la primera dosis entre los individuos previamente infectados que, pero sin tener diferencia significativa entre los grupos después de la segunda dosis siendo de 100,0% versus 97,8% respectivamente. Dentro de las limitaciones que se describen el período de 21 días dentro del cual se midieron los anticuerpos después de cada dosis y que no existió seguimiento a más largo plazo. (43)

El estudio observacional “The strength of association between pre-and post-booster BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 antibodies levels depends on the immunoassay” fue escrito en el 2021 por Salvagno et al. en la revista médica “International Journal of Infectious Diseases” en este se evaluaron los niveles de anticuerpos Anti-S, ACCESS SARS-CoV-2 IgG II, Snibe S-RBD IgG y LIAISON SARS-CoV-2 TrimericS IgG. Se tomaron muestras 21 días después de la primera dosis de la vacuna y 30 días después de la segunda dosis. Con una correlación significativa entre los niveles séricos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 después de la primera y la segunda dosis. Siendo



importante a recalcar que los diferentes anticuerpos comerciales no son intercambiables entre ellos. (44)

Casas et al. en el 2021 a través de la “ Revista publica de España” escribieron el artículo “Inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de centros sociosanitarios de Castilla y León después de la vacunación con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/Biontech” en este se midieron anticuerpos IgM anti-nucleocápside y de IgG anti Spike de 1085 trabajadores y residentes de dicho nosocomio diferenciándolos a aquellos sin vacunación, los que tuvieron una sola dosis y aquellos con refuerzo, y a su vez en subgrupos entre el haber pasado enfermedad por COVID-19 previa o no. Obteniendo un 99,8% y 94% de inmunidad humoral posterior a dos y una dosis respectivamente presentando solo un 64% de los no vacunados, además de observarse que el de haber presentado COVID-19 presento un efecto booster. (45)

En la tesis nombrada “Estudio evolutivo de la respuesta vacunal frente a Sars-Cov2 en personas mayores de 65 años institucionalizadas” de la Universidad de Valladolid escrita por María Roda se hizo un estudio observacional donde cuantificaron los anticuerpos IgG contra los antígenos SARS-CoV-2 S1, RBD y N de 98 personas mayores de 65 años con tomas en la primera, segunda y tercera dosis de la vacuna BNT162b2 comparando entre aquellos con y sin infección previa. En este se presentaron diferencias en la respuesta a la vacunación entre pacientes previamente infectados y no infectados de COVID19, pero el refuerzo aumentó los valores e igualó la cantidad de anticuerpos entre los dos grupos.(46)

En la tabla 3 se describen los estudios de más relevancia para discusión de la tesis.

Tabla 3. Marco conceptual con resumen de estudios más relevantes

AÑO	NOMBRE	AUTOR	LUGAR	OBJETIVO	N. PARTICIPANTES	EDADES Y SEXO	POBLACION COVID	RESULTADOS
2021	Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients	Trougakos et al	Atenas, Grecia	compara a los individuos post vacunados a los 5 meses con BNT162b2 contra los pacientes hospitalizados por COVID-19 con enfermedad moderada o grave, así como con pacientes recuperados	1) Total nunca hospitalizados y vacunados :250. *Seguimiento 5 meses: 21 2) Hospitalizados Covid19 moderado grave : 60 3) Recuperados: 34	1) n=250 * EDAD: 48.14 ± 12.45(24-77) *HOMBRES: 91 (36.4%) *MUJERES:159 (63.6%) 2) n=60 * EDAD: 52.06 ± 11.53 *HOMBRES: 38 (63.3%) *MUJERES:159 (22 (36.7 %))	Del total de 250 solo 18 (7,2%) previo a la vacunación	El 97,29 % permaneció con niveles elevados al día 50 post vacunación. Elevación más de 10 veces los anticuerpos iniciales
2021	Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2	Ebinger et al	California	compara a los individuos vacunados BNT162b2 midiendo los anticuerpos RBD antes o hasta 3 días después de la primera dosis ; luego dentro de los 7 a 21 días posteriores esa misma dosis y por ultimo dentro de los 7 a 21 días posteriores a la segunda. Además de un grupo con infección previa en los ultimos 10 días previos a la toma de la muestra	n = 1090	*EDAD : 41,9 ± 12,2 *HOMBRES : 362 (33,2%) *MUJERES : 662 (60,7%) * OTRO :1 (0,1) * NO RESPONDIO: 65 (6,0%)	Del total de 1090 solo 86 (7.9%) previo a la vacunación	1 dosis : El 94,3% versus 37,3% previamente infectados vs no infectados 2 dosis: de 100,0% versus 97,8% previamente infectados vs no infectados
2023	Estudio evolutivo de la respuesta vacunal frente a Sars-Cov2 en personas mayores de 65 años institucionalizadas	Roda, María	España	cuantificaron los anticuerpos IgG contra los antígenos SARS-CoV-2 S1, RBD y N con tomas en la primera , segunda y tercera dosis de la vacuna BNT162b2 comparando entre aquellos con y sin infección previa .	n=98	*EDAD: MAYORES 65 *HOMBRE: 41 *MUJER: 57	53 (54.1 %)	1a dosis : 5.3 veces 2a dosis: 4'5 veces 3: 1'11 veces Siendo mayor en aquellos Covid-19 previo

Tabla 3. Marco conceptual con resumen de estudios más relevantes. Descripción y resumen de objetivos, lugar de estudio, numero de participantes, características de la población y resultados de estudios de Trougakos, Ebinger y Roda. Elaboración propia



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por COVID-19 se ha caracterizado por presentar múltiples características únicas como es incluso su respuesta inmunológica. Se han realizado estudios para evaluar la respuesta serológica en diferentes poblaciones a nivel mundial. Sin conocerse al momento la respuesta y protección contra la vacuna específicamente en individuos de esta ciudad.

De ahí que tras las aplicaciones de esquemas de vacunación es necesario conocer la respuesta a la siguiente pregunta.

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el nivel de anticuerpos séricos contra la proteína RBD del virus SARS-CoV 2 post vacunación contra Pfizer-BioNTech en población Chihuahuense entre 50 a 60 años?



4. JUSTIFICACIÓN

La pandemia de COVID-19 asociada al virus SARS-CoV-2 es una patología asociada de manera directa al daño pulmonar y cuya presencia ha generado más de 7 millones de muertes a nivel mundial(38). Por lo cual se ha desarrollado diversos esquemas de tratamiento, así como de prevención dentro de los cuales se presenta la vacunación teniendo en la actualidad diversos tipos y marcas (27)(38) .

Al momento no se cuenta con estudios de seroconversión de anticuerpos anti-RBD posterior a la vacunación en la ciudad de Chihuahua, México. Por lo que se presenta este trabajo con el objetivo de identificar la respuesta que es capaz de inducir las vacunas Pfizer en la población específica de sujetos entre 50 a 60 años residentes de esta ciudad y realizar la comparativa con lo descrito en los estudios a nivel mundial.

Esto contribuirá a conocer el estado de protección que presentan y consecuentemente permitirá seguir trazando los efectos de la vacuna en poblaciones específicas.



5. HIPOTESIS

Hipótesis nula (H₀): La vacunación con el esquema Pfizer generan aumento en los anticuerpos RBD vs SARS-Cov2 en personas de entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México.

Hipótesis alternativa (H_a): La vacunación con el esquema Pfizer no genera cambios en los anticuerpos RBD vs SARS-CoV-2 en personas de entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México.



6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar el nivel de anticuerpos séricos contra la proteína RBD del virus SARS-Cov2 pre y post vacunación con Pfizer en personas de entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México.

6.2 Objetivos específicos

- a) Determinar niveles de anticuerpos IgG contra la proteína RBD previo de la inmunización con la vacuna Pfizer.
- b) Determinar niveles de anticuerpos IgG contra la proteína RBD del SARS-CoV-2 post vacunación. Incluyendo los 15 días después de la primera dosis y a los 15 días después de la segunda inmunización por Pfizer.
- c) Determinar si la población con infección previa por Covid-19 presenta un nivel de anticuerpos mayores con respecto al resto de los individuos posterior al esquema de vacunación con Pfizer.



7. MATERIAL Y METODOS

7.1 Diseño de estudio:

Estudio no experimental

7.2 Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, transversal y ambispectivo

7.3 Población de estudio

Muestras séricas de 41 individuos de entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México las cuales fueron obtenidas en el año 2021.

7.4 Criterios de selección

A) Criterios de inclusión:

- Muestra sérica de personas de entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México
- Muestra sérica de personas que haya recibido un esquema de vacunación completa Pfizer contra COVID-19
- Muestra sérica obtenida previo de la inmunización
- Muestras séricas obtenidas post inmunización. Después de 15 días después de la primera inmunización y a los 15 días después de la segunda inmunización contra Pfizer.



B) Criterios de exclusión:

- Muestras séricas que estén descongeladas
- Muestras séricas insuficientes para llevar a cabo la técnica de determinación de anticuerpos

C) Criterios de eliminación:

- Instrumentos llenados de manera incompleta
- Casos donde el resultado de determinación de anticuerpos haya sido indeterminado o inconcluso y no se haya podido repetir el estudio

7.5 Tamaño de muestra y muestreo

El muestreo realizado fue no aleatorio censal en el cual se incluyeron aquellos individuos entre 50 y 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua que acudieron a la convocatoria para la toma de muestra séricas seriadas obtenidas pre inmunización y post inmunización Pfizer contra Covid-19 en marzo del 2021 en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Chihuahua previo consentimiento informado de los participantes. Este estudio cuenta con aprobación de los comités de ética de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas y la Comisión Estatal de Bioética.

No se requirió tamaño de muestra por ser una convocatoria abierta, pese a ello se realizó está considerando un IC de 95% y un margen de error de 5%; se empleó una formula de proporciones infinitas y debido a que no existen marcos de muestreos previos



en esta ciudad se otorgará un valor de 50% a “p” y “q”, en términos de proporciones, además se hace ajuste a población pequeña.

$$n_0 = \frac{Z^2 * p * q}{d^2} \quad n_0 = \frac{1.96^2 * 0.5 * 0.5}{0.05^2} \quad n_0 = \frac{0.9604}{0.025} \quad n_0 = 384.16$$

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{(n_0 - 1)}{N}} \quad n = \frac{384.16}{1 + \frac{(384.16 - 1)}{41}} \quad n = \frac{384.16}{1 + \frac{(383.16)}{41}} \quad n = \frac{384.16}{1 + 9.3} \quad n = \frac{384.16}{10.3}$$

$n = 37,2$, que redondeado da 38.

Donde:

Z = Valor de tablas Z para el margen de confianza de 95% (1.96).

p = proporción estimada.

$q = p - 1$.

d = nivel deseado de precisión.

n_0 = tamaño de muestra necesario para alcanzar el intervalo de confianza en poblaciones de mayor tamaño.

n = tamaño de muestra ajustado para un tamaño de población menor.

N = tamaño de la población finita.

7.6 Operacionalización de las variables

A) Variables dependientes

Variable	Definición operacional	Definición metodológica	Tipo de variable	Unidad de medida
Concentración sérica de anticuerpos RBD	Anticuerpos propios de la respuesta inmune específica	Se obtendrá de la cuantificación por técnica de ELISA	Cuantitativa discreta	Absorbancia en 450nm

B) Variable independiente

Variable	Definición operacional	Definición metodológica	Tipo de variable	Unidad de medida
Esquema completo de vacuna Pfizer	Dos dosis separadas con 21 días de 30 µg de BNT162b2 que es un ARN modificado COVID con nucleósidos por	Se obtendrá con el comprobante de vacunación	Cualitativa nominal	-si -no

	dos mutaciones de prolina			
--	------------------------------	--	--	--

C) Otras variables

Edad	Años vividos por el individuo al momento de la evaluación	Se obtendrá del registro de la muestra	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Funcionalidad de los órganos genitales	Se obtendrá del registro de la muestra	Cualitativa nominal	-Hombre -Mujer
Infección previa por Covid19	Antecedente de infección previa por Covid-19 con prueba positiva	Interrogatorio directo a los individuos que refieran enfermedad previa con prueba positiva para Covid-19	Cualitativa nominal	-si -no

7.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará empleando el programa SPSS 22, Graph Prism 8.3.0 y Excel los resultados se expresarán mediante tablas y graficas. Para evaluar las



variables cualitativas se emplearán frecuencias y porcentajes; mientras que las variables cuantitativas se analizarán mediante medias de tendencia central. La correlación entre variables se estudiará con diagramas de cajas y bigotes. Se considerará como resultado significativo cuando $p < 0.05$ se ejecutará una prueba de t de student para muestras pareadas.

7.8 Recursos

A) Humanos:

- Dr. Gabriela Lizzeth Rojero Nevárez
- Dr. Gerardo Pavel Espino Solís. Asesor y Encargado de Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH
- Dr. Carlos Chávez Trillo. Asesor temático
- Personal químico del Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo encargados de transportar, procesar y analizar muestras.
- Candidatos de entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México

B) Materiales y financieros:

Para el presente proyecto se necesitará pluma y papel para los consentimientos informados, una computadora, Excel para la recolección de los datos, el software estadístico GraphPad Prism 8.3.0 y SPSS 22 para el análisis correspondiente. Los cuáles serán proporcionados por el encargado de efectuar esta tesis.



El instrumental para toma de muestras séricas, el uso de hieleras y vehículos para transporte de las muestras serán proporcionadas por el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH y el resto de los participantes de esta investigación, trabajadores de dicha institución.

Además para la determinación de anticuerpos se utilizó el material e instrumentos presentes en el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH, siendo donados los reactivos para la cuantificación de anticuerpos contra RBD por el Dr. Gerard Zurawski en cargo del Baylor Institute for Immunology Research.

En la tabla número 4 se presenta el costo aproximado de los recursos financieros utilizados:

Tabla 4 . Costo de recursos financieros

RECURSO	COSTO PESOS MX	EN
Alcohol	80	
Torundas	90	
Banda elástica torniquete compresor	100	
Guantes desechables de nitrilo	950	
Tubos de recolección	800	
Capuchón Vacutainer	420	
Paquete de agujas estériles	340	
Hielera	280	

Viaje transporte muestras	1,100
Centrifugadora	1300
Microtubos tipo Eppendorf	424
Sistema de refrigeración y congelación muestra en el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH	53,600
Incubadora	12800
Puntas desechables de pipetas	260
Micropipetas y micropipetas multicanal	11,000
Buffer de lavado	2,400
Computadora	6,800
Paquete 500 hojas maquina	220
Paquete plumas 12 piezas	65
Anticuerpos IgG humano 123 muestras	672,000

Tabla 4. Costo de recursos financieros. Análisis de costos aproximados de instrumentos utilizados para realización de estudio. Elaboración propia.

Se estima un costo total de \$765,029 (MXN) en insumos, es importante mencionar que se encontraba ya con estos insumos preexistentes para la toma de muestras y análisis. Además, que los anticuerpos IgG para la prueba ELISA fueron donados como se mencionó anteriormente.

7.9 Consideraciones éticas

Este estudio cumple con lo normado por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial cumpliendo sus recomendaciones con respecto al diseño y la ejecución de cada procedimiento que se lleva a cabo en la investigación. Conjuntamente



respetándose el derecho de los participantes a proteger su integridad para reducir al mínimo el impacto en estos. Se obtuvo la participación de los individuos bajo pleno uso de su consciencia y sin coacción. Ninguno de los participantes presentó alguna incapacidad legal para dar su autorización para las tomas de las muestras.

Acorde a Ley de Protección de Datos se preservará la confidencialidad y privacidad de los individuos al presentar la publicación de los resultados.

Con base a la Ley General de Salud, en el Reglamento General de Salud en materia de Investigación para la salud en su Título V, capítulo único, cumple con las disposiciones del artículo 17, este estudio al no comprometer a los seres humanos se considera de mínimo riesgo. Este protocolo fue presentado al Comité Local de Investigación y de Ética para su aprobación previo a la toma de muestras.

El investigador refiere no tener conflicto de intereses.

7.10 Metodología operacional

El presente es un estudio observacional, analítico y transversal que fue presentado a los comités de ética e investigación siendo aprobado. Posterior a esto se inició una invitación a participar al estudio a sujetos voluntarios entre 50 a 60 años residentes de la Ciudad de Chihuahua, México.

Obteniéndose muestras séricas previo a la inmunización y a los días 15 después de la primera y segunda inmunización. Estas muestras fueron centrifugadas para obtención del plasma a analizar el cual fue cubierto por RBD , posteriormente fueron analizadas por una muestra ELISA con medición de los anticuerpos anti-RBD en una dilución 1:1000 por medio de una absorbancia de 450 nm. Siendo analizados estos datos posteriormente en una computadora en el programa Excel y posteriormente en GraphPad Prism 8 y

SPSS 22 para la elaboración del análisis estadístico de esta tesis, se ilustra en la imagen 1 el proceso de este.

Figura 1. Metodología operacional

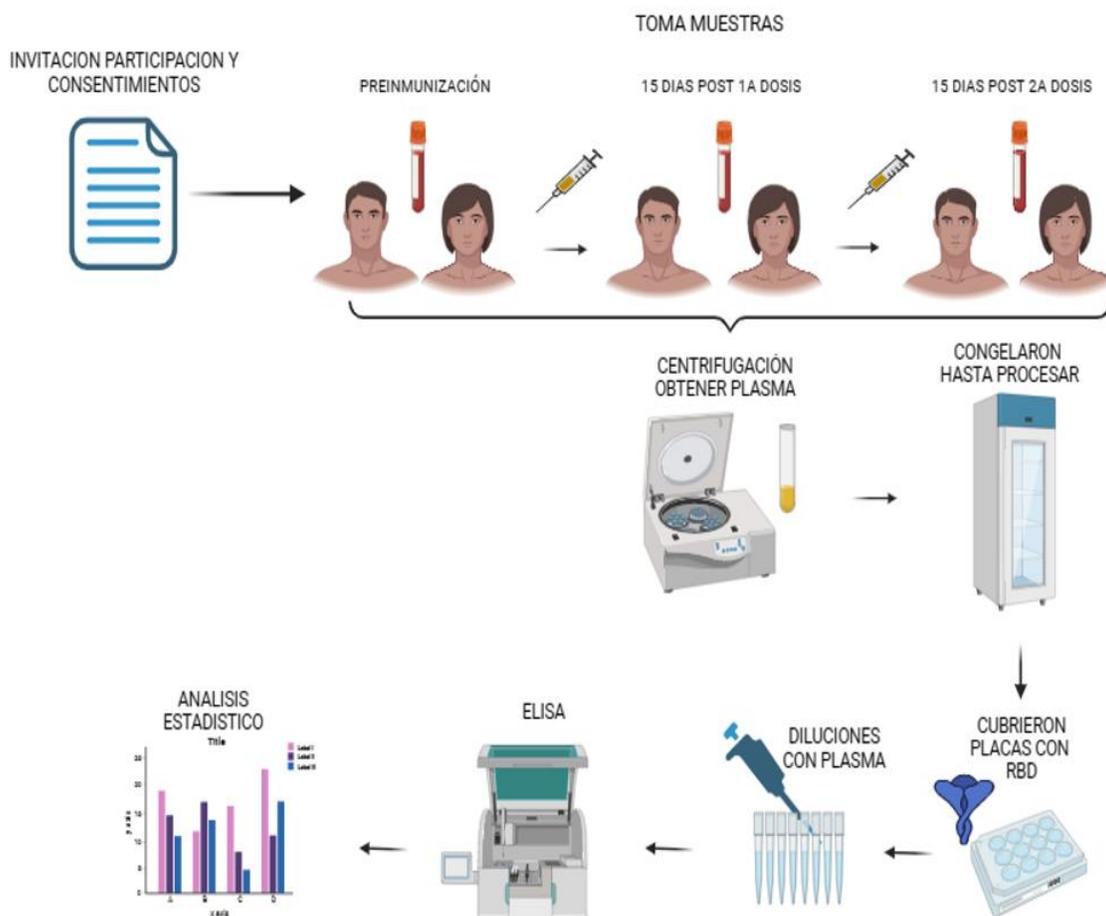


Imagen 1. Metodología operacional realizada en estudio. Elaboración propia. Realizada en www.biorender.com



8. CRONOGRAMA

	2021	2021-2022	2023			
	Mzo-May	Jun-Ene	Ene-Jun	Julio-Oct	Nov	Dic
Obtención de consentimientos y muestras						
Seguimiento clínico de los participantes						
Revisión de la Bibliografía						
Elaboración del Protocolo						
Revisión por el Comité de Ética Local						
Correcciones realizadas en la primera revisión por el Comité de Ética Local						
Autorización						
Captura y recolección de datos						
Análisis y difusión de resultados						

9. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron residentes de la Ciudad de Chihuahua, México entre 50 a 60 años que fueron vacunados contra Covid-19 con la vacuna Pfizer en Marzo-Mayo del 2021.

Los individuos fueron invitados a participar previo a la primera dosis de vacunación, por medio de dicha convocatoria se presentaron un total de 41 participantes de los cuales 18 (44%) fueron hombres y 23 mujeres (56%). Se interrogó al total de los participantes de manera dirigida, quienes habían presentado infección previa por Covid-19 encontrando que 12 personas (29%) lo habían padecido y las 29 personas restantes (71%) no habían tenido infección previa a la inmunización mostrando los resultados en la figura 2.

Figura 2. Características de la población de estudio

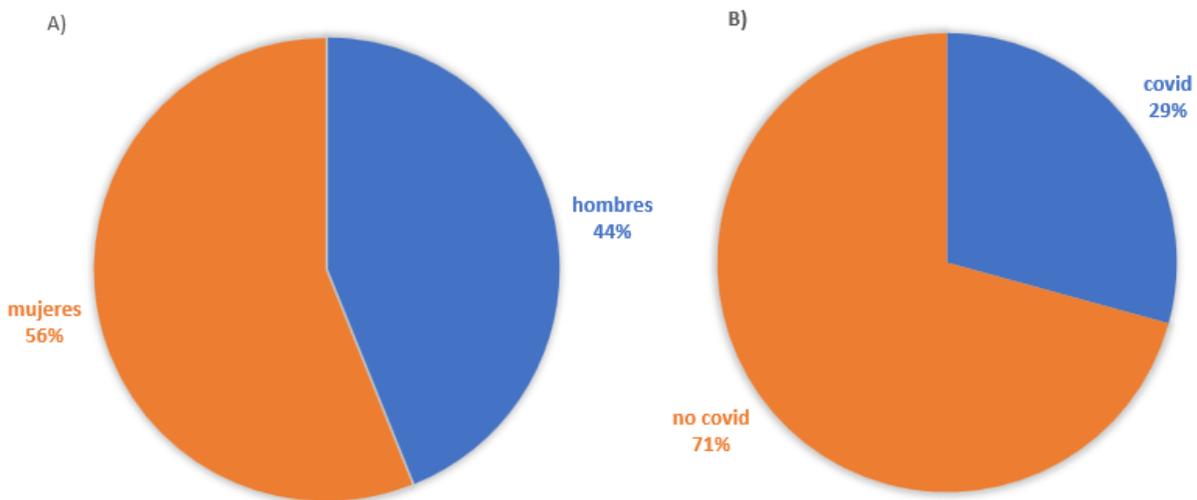


Figura 2. Características de la población de estudio: Chihuahuenses de 50-60 años de edad. En el inciso A se presenta la proporción de población general de hombres contra mujeres. En el inciso B se clasifican aquellos que refirieron haber padecido Covid-19 en el interrogatorio directo contra los que lo negaron. Elaboración propia

Se evaluaron las muestras por exámenes ELISA en diferentes momentos incluyendo una fase pre inmune justo previo a la primera dosis y dos post inmunización las cuales incluyeron una a los 15 días posteriores de la primera dosis y la otra a los 15 días posteriores de la segunda dosis. Se encontró que en la población total hubo una tendencia al aumento de anticuerpos con respecto a su nivel basal pre inmunización. Presentado un incremento desde la primera dosis en promedio de 2.3 veces más y aumentando hasta 12.6 veces en promedio del nivel de anticuerpos inicial posterior a la segunda dosis obteniéndose un aumento significativamente estadístico con un p value de $p < 0.0001$. Observándose un aumento mayor posterior a la primera dosis en aquellos individuos que padecieron enfermedad por Covid-19 previa. Esto representándose en los valores de absorbancia en una dilución 1:1000 en la prueba ELISA mostrándose en la figura número 3.

Figura 3. Panorama general de la respuesta inmune.

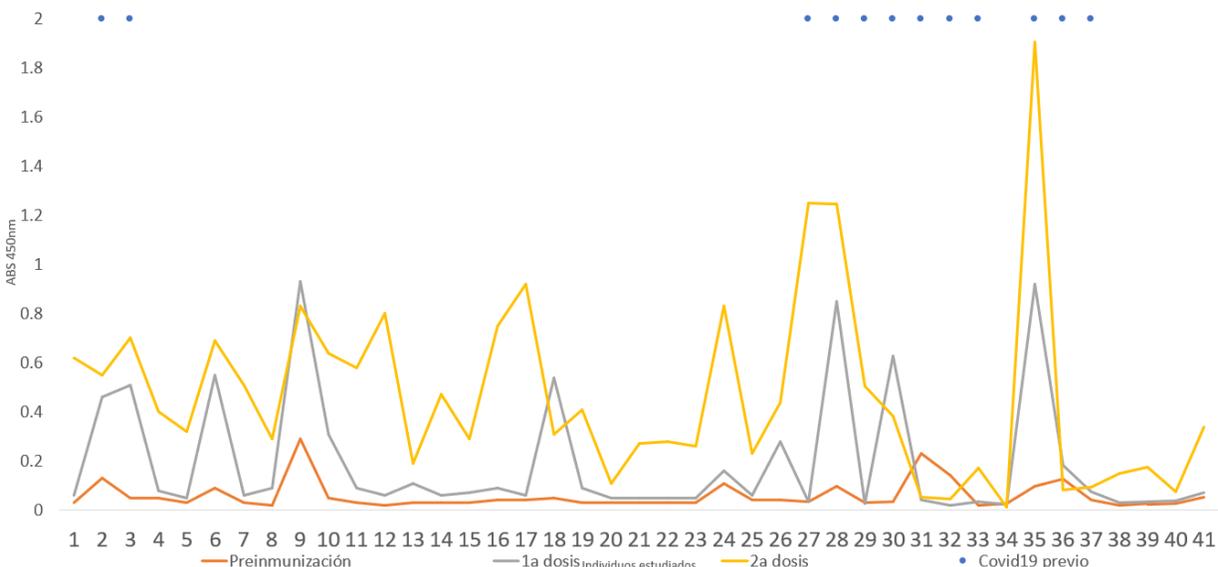


Figura 3. Panorama general de la respuesta inmune. Grafica de los valores de absorbancia por medio de la prueba ELISA de los anticuerpos RBD de los 41 individuos. Esquematizando con líneas donde se representa con la línea roja la fase pre inmune, la gris a los 15 días posterior a la primera dosis de vacunación y en la amarilla a los 15 días posterior a la segunda dosis. Marcando con punto azul aquellos individuos que refirieron haber padecido Covid-19 previo a la inmunización. Elaboración propia



Para analizar adecuadamente la respuesta inmunológica, se separó la población total para su estudio en aquellos que habían padecido Covid19 contra los que no tenían antecedente de dicha enfermedad. Dentro de los datos a destacar entre ambos grupos es que el segundo tenía una mayor dispersión de datos y valores atípicos no presentados en el primer grupo.

En el grupo de los que tuvieron Covid-19 previo a la vacunación se evidencia un aumento de la mediana desde la primera dosis de vacunación, presentando mayor simetría de distribución de los anticuerpos en el grupo de segunda inmunización, sin presentarse valores atípicos en ningún grupo. Se analizó un aumento de la mediana de absorbancia de 0.05nm a 0.5nm de la fase preinmune contra la segunda dosis de vacunación lo cual representa 10 veces más de niveles de anticuerpos.

Por otro lado, en los individuos que no padecieron Covid-19 previo a la vacunación se observa un mayor grupo de datos atípicos en los cajones de pre vacunación y en la toma posterior a la primera inmunización, se infiere que talvez algunos de estos individuos hubieran padecido infección por Covid-19 previamente siendo asintomático sin poder corroborarse por no haberse monitorizado en meses previos o que tuvieran alguna enfermedad inmunológica no diagnosticada. Posterior a la segunda toma presentan una mayor simetría de distribución. Se analiza también el aumento de la mediana comparando una absorbancia de 0.05nm a 0.34nm con respecto al del grupo previo a la inmunización lo cual es un aumento de 6.8 veces el nivel de anticuerpos inicial.



Al evidenciarse la tendencia de aumento diferente entre dichos grupos mencionados, se decidió comparar uno contra el otro y sus respuestas humorales posterior a cada una de las dosis de vacunación. Al excluir los datos atípicos se mostró que posterior a la primera dosis de vacunación en pacientes con enfermedad previa por SARS-COV2 contra aquellos que la negaron, el primer grupo presento 2.1 veces más anticuerpos que su contraparte presentando una mediana de absorbancia de 0.13nm en el primer grupo y de 0.06nm en el segundo.

Haciéndose manifiesto también que posterior a la segunda dosis de vacunación de Covid-19 aumenta la mediana significativamente de ambas poblaciones siendo aun mayor en los que presentaron Covid-19 previo pero siendo menor la diferencia entre ambas poblaciones presentando en esta ocasión un aumento del promedio de absorbancia solamente de 1.2 veces más de 0.44nm en el grupo con infección previa y de 0.34 nm en el resto de la población, sin embargo teniendo una mayor dispersión de anticuerpos en el grupo de infección previa observándose lo citado en la figura 4.

Figura 4. Evaluación de la respuesta humoral anti-RBD y comparación con exposición a Covid-19 previo

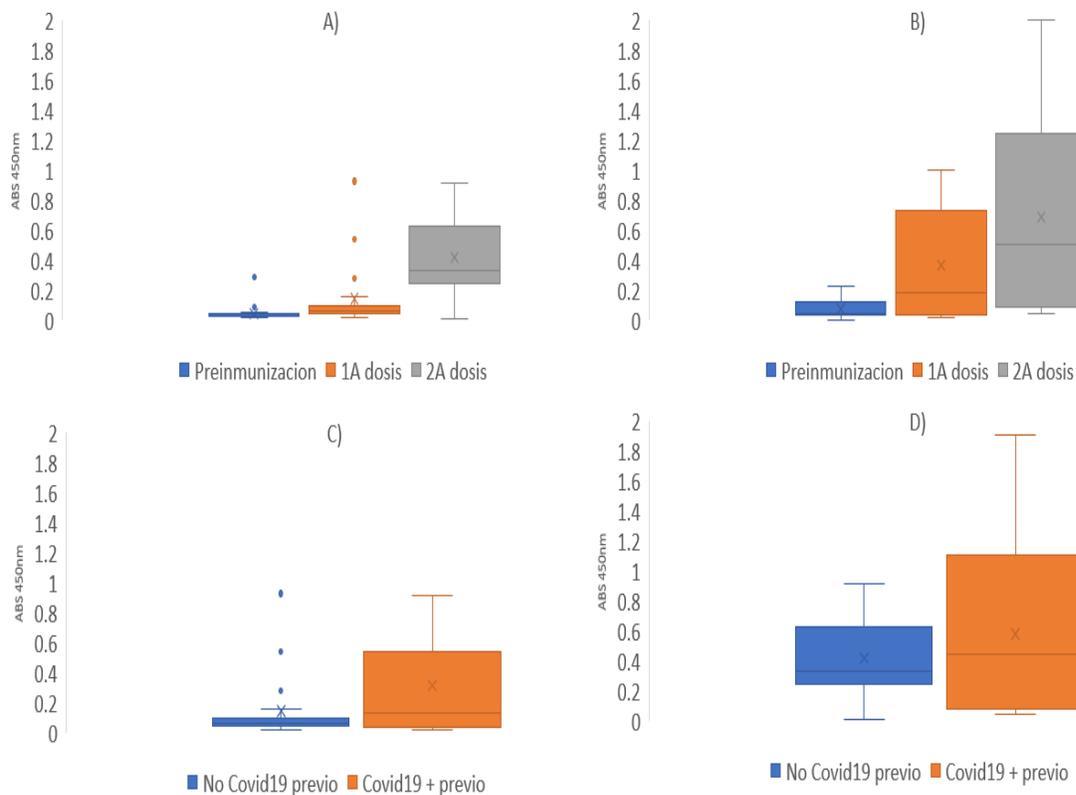


Figura 4. Evaluación de la respuesta humoral anti-RBD y comparación con exposición a Covid-19 previo. Grafica de cajones y bigotes de la absorbancia para RBD subclasificándolos en poblaciones según su exposición a Covid-19. En incisos A y B comparación de fase pre inmune, posterior a primera dosis de vacunación y posterior a dosis de refuerzo esquematizándose con los colores azul, naranja y gris respectivamente siendo el inciso A el grupo sin exposición previa a Covid-19 y el inciso B el grupo expuesto. En incisos C y D se muestra la respuesta posterior a la primera y segunda dosis respectivamente esquematizándose con color azul aquellos sin enfermedad previa por Covid-19 y naranja con esta. Elaboración propia.

Por último se utilizaron los programas estadísticos SPSS 22 y Graph Prism 8.3.0 para realizar la prueba de t de student para muestras pareadas para obtención de medias, desviación estándar y valor p para correlacionar las tomas en diferentes tiempos. Se comparo los niveles anti-RBD pre inmunización contra primera y segunda dosis de vacunación obteniendo una p 0.001 y de 0.0001 para la primera y segunda respectivamente. Conjuntamente se analizó el valor de p para los valores entre la primera

y el booster obteniendo un p value de 0.001 siendo estadísticamente significativo , ejemplificándose en la tabla 5.

Tabla 5. Valores de anti-RBD contra Covid-19 en las diferentes tomas

Estadísticas de muestras emparejadas					
		Media	N	Desviación estándar	p
Par 1	Niveles anti-RBD previo a vacunación contra Covid-19	.05817	41	.056798	0.001
	Niveles anti-RBD posterior a primera dosis de vacunación contra Covid-19	.19468	41	.258927	
Par 2	Niveles anti-RBD previo a vacunación contra Covid-19	.05817	41	.056798	0.0001
	Niveles anti-RBD posterior a segunda dosis de vacunación contra Covid-19	.46773	41	.384614	
Par 3	Niveles anti-RBD posterior a primera dosis de vacunación contra Covid-19	.19468	41	.258927	0.0001
	Niveles anti-RBD posterior a segunda dosis de vacunación contra Covid-19	.46773	41	.384614	

Tabla 5. Valores de anti-RBD contra Covid-19 en las diferentes tomas. Media, desviación estándar y valor p de los niveles anti-RBD contra Covid-19 en comparativa con niveles pre inmunización y posterior a primera y segunda dosis de vacunación (Par 1 y Par 2) y comparativa de niveles primera y segunda dosis (Par 3). Elaboración propia.



10. DISCUSION

En el periodo de marzo a mayo del 2021 se tomaron muestras de sangre que se sometieron a prueba ELISA para cuantificar los anticuerpos anti-RBD pre y post inmunización de 41 individuos residentes de Chihuahua, México entre 50 a 60 años que fueron vacunados contra Covid-19 con la vacuna Pfizer, se les interrogo de manera directa acerca de si habían padecido previamente infección por Covid-19. Encontrando un aumento de los anticuerpos post vacunación siendo mayor en los que tuvieron Covid-19 previo presentando ambos grupos un aumento significativo con una $p < .0001$ siendo relevante para conocer el comportamiento de anticuerpos en esta población. Esto se comparto con los resultados obtenidos en otras publicaciones.

10.1 Resultado 1

Dentro de nuestro estudio se encontró que de los 41 individuos estos presentaron una distribución homogénea donde 18 (44%) fueron hombres y 23 mujeres (56%). De estos 12 (29%) habían padecido Covid-19 previamente y esta patología fue negada en las 29 personas restantes (71%).

En los resultados publicados por Trougakos et al. tuvieron un total de 250 personas donde se presentó una mayor participación de hombres 63.3% y presentando una población con Covid-19 previo menor siendo solo 18 participantes que fue un 7,2%.

Por su parte en el publicado por Ebinger et al. fueron un total de 1090 participantes presentando un 7.9% de personas con enfermedad previa y mostrando este una distribución hombre mujer un poco más parecida a nuestro estudio siendo de 33,2% y



60,7%, agregándose además un “otro” que fue solo el 0.1% y un porcentaje que no respondieron su sexo del 6,0%.

Por su parte en España, la autora Roda en su tesis se cuantificaron un total de 98 participantes mayores de 65 años de edad de los cuales 41 fueron hombres 41,8% y el resto que fueron 57 mujeres siendo un total de 58.1% con un total de 53 individuos con enfermedad previa siendo un 54,1% de su población total.

En conclusión, este estudio se diferencia con respecto a otros por tener una menor población total, teniendo una relación hombre y mujeres muy parecida entre el resto de los estudios, pero con relaciones diferentes con la población con Covid-19 previo siendo mayor que Trougakos et al. pero mayor que Roda y siendo muy parecida al de Ebinger et al. Además, con media de edades parecida en casi todos siendo solamente más jóvenes en este que en el de Roda donde fueron mayores de 65 años.

10.2 Resultado 2

En nuestro estudio se encontró un aumento total de la media de anti-RBD en el 100% de la población tanto con Covid-19 previo como aquellos sin haberlo padecido aumentando un promedio de 10.7 veces en el primer grupo contra 11.2 en aquellos sin Covid-19. A comparación de estudios más grandes como el de Trougakos et al. Donde se menciona que ellos obtuvieron la conversión de anticuerpos en el 97.2% de la población siendo muy parecido el aumento de anticuerpos referidos en este estudio como de 10 veces más de los valores iniciales.

Por otra parte, Ebinger et al. Obtuvieron diferencias entre los pacientes con infección y sin infección previa refiriendo un 100,0% versus 97,8% respectivamente posterior a la segunda dosis de vacunación.

Sin embargo, en la tesis de Roda se mencionan valores menores de aumento de anticuerpos anti-RBD mencionándose en este solamente 4.5 veces posteriores a la segunda dosis, cabe mencionar que este hace otra medida posterior a la tercera dosis de inmunización las cuales no se comparara por no tener en este estudio muestra comparativa posterior a esta.

En resumen, el aumento de niveles previos anti-RBD fueron muy parecidos al aumento referido por Trougakos et al. y la tasa de seroconversión fue más parecida a la mencionada por Ebinger et al. posterior a la segunda dosis de vacunación. Teniendo mayores diferencias con los resultados referidos en la tesis de la autora Roda posterior a la segunda dosis de vacunación siendo más del doble de los resultados de dicha tesis.

Existieron algunas limitantes dentro este estudio siendo la primera a destacar seria que el estado de infección previa fue dado por los sujetos de estudio sin conocer si alguno de ellos padeció Covid-19 previo asintomático. Otro aspecto relevante a considerar es que no se realizó seguimiento subsecuente de los pacientes a largo plazo para conocer el tiempo de disminución de los anticuerpos.



11. Conclusión

Se presento in incremento significativamente estadístico con un p value de $p < 0.0001$ de la fase pre inmunización hasta la toma posterior a la segunda vacunación.

En la población total se evidencio un aumento en promedio de 2.3 veces de los niveles de anticuerpos anti-RBD con respecto a la basal posterior a la primera dosis y de hasta 12.6 veces posterior a la segunda.

El grupo que negó haber padecido Covid-19 previamente presento una mayor dispersión de datos y valores atípicos con dispersión de datos.

En el grupo de los que tuvieron Covid-19 previo a la vacunación se evidencia un aumento de la mediana desde la primera dosis de vacunación con un aumento 10 veces más de niveles de anticuerpos. Mientras que los individuos que no padecieron Covid-19 previo a la vacunación retirando los valores atípicos presentaron un aumento de 6.8 veces el nivel de anticuerpos inicial.



12. Recomendaciones

Para un mejor análisis del estado de inmunidad de los individuos estudiados es recomendable para futuros estudios analizar en conjunto con el estado de anticuerpos el estado de respuestas celular de las células B y T de memoria debido a que estas emplean un papel también fundamental en la protección a largo plazo. Otro punto a agregar sería conocer de manera absoluta el estado de infección previa de los individuos a estudiar con pruebas seriadas contra infección activa previo a la inmunización.

Asimismo, sería prudente realizar pruebas seriadas contra infección activa de infección durante el plazo de toma de muestras para descartar que los individuos estudiados no están frente a una infección asintomática pues son las mas comunes y esto podría modificar el resultado de los valores de anticuerpos subsecuentes.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548–51.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;109(February):102433. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
3. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* [Internet]. 2020;5(4):562–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
4. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4791–7.
5. Bakhiet M, Taurin S. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2021;58(November 2020):16–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.11.001>
6. Zhou Y, Zhang S, Chen J, Wan C, Zhao W, Zhang B. Analysis of variation and evolution of SARS-CoV-2 genome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(2):152–8.
7. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719–25.
8. Omar Yaxmehen Bello-Chavolla, Jessica Paola Bahena-López, Neftali Eduardo Antonio-Villa, Arsenio Vargas-Vázquez, Armando González-Díaz, Alejandro Márquez-Salinas, Carlos A. Fermín-Martínez, J. Jesús Naveja CAA-S. Predicting mortality due to



SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *Endocr Soc* 2020. 2020;1–13.

9. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):533–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)

10. Ayub MI. A Unique Trinucleotide-Bloc Mutation-Based Two SARS-CoV-2 Genotypes with Potential Pathogenic Impacts. 2022;2022.

11. Hatmal MM, Alshaer W, Al-Hatamleh MAI, Hatmal M, Smadi O, Taha MO, et al. Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. *Cells*. 2020;9(12).

12. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450–2.

13. Sayit AT, Elmali M, Deveci A, Gedikli O. Relationship between acute phase reactants and prognosis in patients with or without covid-19 pneumonia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63(January):1–8.

14. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.

15. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–6.

16. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:349–75.



17. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(10):1636–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
18. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020;181(5):1036-1045.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
19. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424–32.
20. Chen J, Subbarao K. The immunobiology of SARS. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:443–72.
21. He Y, Zhou Y, Liu S, Kou Z, Li W, Farzan M, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: Implication for developing subunit vaccine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(2):773–81.
22. Tang F, Quan Y, Xin Z-T, Wrammert J, Ma M-J, Lv H, et al. Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *J Immunol*. 2011;186(12):7264–8.
23. Jamil S, Mark N, Carlos G, Dela Cruz CS, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and management of COVID-19 disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):P19–22.
24. Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206.



25. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239–42.
26. Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, Pinchuk I V., Campbell RA, Beswick EJ. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol.* 2020;(August):1–12.
27. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2023.
28. Maia R, Carvalho V, Faria B, Miranda I, Catarino S, Teixeira S, et al. Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. *Micromachines.* 2022;13(8):1–17.
29. Smithgall MC, Dowlatshahi M, Spitalnik SL, Hod EA, Rai AJ. Types of assays for SARS-COV-2 testing: A review. *Lab Med.* 2021;51(5):E59–65.
30. Prokop M, Everdingen W Van, Vellinga T van R, Ufford JQ van, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS-A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation Original research. *Radiology [Internet].* 2020;Published(1). Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
31. Liu M, Zeng W, Wen Y, Zheng Y, Lv F, Xiao K. COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5463–9.



32. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
33. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790–802.
34. Peter Horby, F.R.C.P., Wei Shen Lim, F.R.C.P., Jonathan R. Emberson, Ph.D., Marion Mafham, M.D., Jennifer L. Bell, M.Sc., Louise Linsell, D.Phil., Natalie Sta- plin, Ph.D. C. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;1–11.
35. Trougakos IP, Terpos E, Zirou C, Sklirou AD, Apostolakou F, Gumeni S, et al. Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients. *BMC Med*. 2021;19(1):1–11.
36. Carta M, Marinello I, Cappelletti A, Rodolfi A, Cerrito E, Bernasconi C, et al. Comparison of Anti-SARS-CoV-2 S1 Receptor-Binding Domain Antibody Immunoassays in Health Care Workers before and after the BNT162b2 mRNA Vaccine. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(2):212–8.
37. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1761–73.

38. WHO. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Internet]. WHO.INT. 2023 [cited 2023 Oct 7]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
39. Moreno Borraz LA, Giménez López M, Carrera Lasfuentes P, González Pérez E, Ortíz Domingo C, Bonafonte Marteles JL, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 coronavirus infection in patients and professional staff at a medium or long-stay hospital in Spain. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2021;56(2):75–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.10.005>
40. Lippi G, Salvagno GL, Henry BM, Pighi L, De Nitto S, Gianfilippi G. Variación longitudinal comparativa de los anticuerpos totales, IgG e IgA contra el SARS-CoV-2 en receptores de la vacuna BNT162b2. *Adv Lab Med*. 2022;3(1):45–50.
41. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–15.
42. Dieckhaus KD, Kim MJ, Shen JB, Liang TS, Kleinberg MJ, Siedlarz KM, et al. SARS-CoV-2 Antibody Dynamics in Healthcare Workers after mRNA Vaccination. *Vaccines*. 2023;11(2).
43. Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Prostko JC, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(6):981–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6>
44. Salvagno GL, Henry BM, Lippi G. The strength of association between pre-and post-booster BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 antibodies levels depends on the



immunoassay. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;111:65–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.059>

45. Casas Fischer R. Inmunidad humoral frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de centros sociosanitarios de Castilla y León después de la vacunación con la vacuna de ARNm BNT162b2 de Pfizer/Biontech. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2021;95:1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34690347>

46. Rodríguez M del MR. Estudio evolutivo de la respuesta vacunal frente a Sars-Cov2 en personas mayores de 65 años institucionalizadas. Universidad de Valladolid; 2023.



14. ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A quien corresponda:

Yo : _____ declaro libre y

voluntariamente que acepto participar en el estudio de investigación titulado: “Seguimiento serológico de anticuerpos anti-RBD en chihuahuenses de 50 a 60 años inmunizados con la vacuna Pfizer” cuyo objetivo consiste en generar conocimiento para entender mejor los procesos biológicos que tienen lugar en la producción de anticuerpos contra el coronavirus SARS- CoV-2 (COVID-19). Este es un estudio dirigido por el Dr. Gerardo Pável Espino Solis de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la UACH, respectivamente.

Se me ha explicado de manera verbal y escrita que estaré expuesta(o) a los siguientes procedimientos:

1. Se le tomarán 3 muestras de sangre (6-8 mL que equivalen a 2 a 3 cucharadas soperas) de la vena del antebrazo para análisis (ELISA) para su posterior estudio que involucran técnicas que nos permitirán conocer el comportamiento de los anticuerpos en su suero.
2. Responderá un cuestionario clínico de factores epidemiológicos .

Así mismo, se me mencionaron los riesgos que incluyen los procedimientos antes descritos que son:



- riesgos de la toma de muestra sanguínea son: incomodidad y/o moretón por causa de la punción venosa y en algunos casos un mareo o desmayo asociado a la incomodidad de la misma toma.

El personal que toma la muestra sanguínea está entrenado. Ante cualquier evento adverso derivado de esta investigación se le dará atención médica inmediata.

Otros datos adicionales y regulatorios:

Este estudio no tiene costo alguno para el participante y el consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética. También fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua.

Es de mi conocimiento que soy libre de retirarme de este estudio en el momento que así lo decida, sin verme obligado a dar explicaciones.

Entiendo que puedo solicitar mayor información acerca del estudio, en el momento que lo desee y cuantas veces necesite para aclarar mis dudas. Doy mi autorización para el acceso a mi cuestionario clínico que proporcione para que los datos obtenidos y estos puedan ser publicados en medios de divulgación científica en forma anónima y bajo completa confidencialidad.



DATOS DEL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

Nombre:

Teléfono:

Dirección:

FIRMA

PRIMER TESTIGO

Nombre:

Teléfono:

Dirección:

FIRMA

SEGUNDO TESTIGO

Nombre:

Teléfono:

Dirección:

FIRMA

Chihuahua, Chih., a ____ de _____ del _____.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih. A 26 de enero de 2024

Dra. Megny González Ramírez
Jefa del departamento de Enseñanza Médica
Hospital Central del Estado de Chihuahua

PRESENTE:

Por medio de la presente nos permitimos informar a usted que la C. GABRIELA LIZZETH ROJERO NEÁREZ con número de matrícula 227805, ha concluido la elaboración de la tesis "SEGUIMIENTO SEROLOGICO DE ANTICUERPOS ANTI-RBD EN CHIHUAHUENSES DE 50 A 60 AÑOS INMUNIZADOS CON LA VACUNA PFIZER BIONTECH", como requisito para obtener el grado de especialidad de : Medicina Interna. Así mismo, se manifiesta que la tesis ha sido revisada y aprobada por el director de tesis.

ATENTAMENTE

Dr. Gerardo Pavel Espino Solís
Jefe de Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo sede UACH