

ARTICULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

**Anticuerpos Neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en Individuos con Inmunidad Natural e Individuos Vacunados Residentes del Estado Aragua, Venezuela**

**Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 in Individuals with Natural Immunity and Vaccinated Individuals Residents of the State of Aragua, Venezuela**

Añez Loana, Cárdenas Rafael Antonio, León Blanca, Ambrosio Luisa y Pacheco-Coello Franklin\*

*Universidad de Carabobo, Departamento de Ciencias Básicas, Instituto de Investigaciones Biomédicas “Dr. Francisco Triana Alonso” (Biomed), Sección de Bioquímica Farmacológica, Laboratorio de Metales Pesados y Solventes Orgánicos, Centro de Estudio en salud de los Trabajadores (CEST-UC), Venezuela.*

*Article history:*

Received November 01, 2023

Received in revised form

November 08, 2023

Accepted November 19, 2023

Available online

February 10, 2024

*\* Corresponding author:*

Franklin Jesús Pacheco Coello

Electronic mail address:

[fpacheco2@uc.edu.ve](mailto:fpacheco2@uc.edu.ve)

ORCID: [http://orcid.org/0000-](http://orcid.org/0000-0002-2765-4069)

0002-2765-4069

R E S U M E N

El brote de la enfermedad por el SARS-CoV-2 iniciado en diciembre de 2019 se ha extendido en todo el mundo y se ha convertido en una pandemia mundial, con más de 676 millones de casos y más de 6 millones de muertes para la fecha. La gran rapidez con la que se extendió y los grandes daños generados captaron la atención del personal de salud y de grandes empresas, quienes han buscado controlar la evolución de la enfermedad mediante el desarrollo de diversas vacunas. Uno de los objetivos de la aplicación de las vacunas es la producción de anticuerpos neutralizantes, debido a que son un elemento de control clave en la neutralización y eliminación del virus. En tal sentido, mediante la realización de una investigación descriptiva transversal, se planteó evaluar la presencia y concentración de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 por el método de inmunofluorescencia seca, en una muestra de 48 individuos residentes del estado Aragua vacunados con diferentes dosis y vacunas anti SARS-CoV-2. Se tomaron en cuenta diversas variables como patologías de base y el antecedente de haber contraído la enfermedad, las cuales fueron obtenidas mediante una ficha de recolección de datos; lo que permitió en conjunto, comparar las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes obtenidas según la dosis y vacuna aplicada. Con el desarrollo del presente trabajo, ahora se dispone de datos confiables que permiten la toma de decisiones sobre el efecto de la administración de dosis de refuerzos a través del tiempo.

*Palabras claves:* Anticuerpos neutralizantes, COVID-19, inmunofluorescencia seca, pandemia, SARS-CoV-2.

A B S T R A C T

The outbreak of the SARS-CoV-2 disease that started in December 2019 has spread worldwide and has become a global pandemic, with over 676 million cases and more than 6 million deaths to date. The rapid spread and the significant damage caused by the virus have caught the attention of healthcare personnel and large corporations, who have sought to control the progression of the disease through the development of various vaccines. One of the goals of vaccine administration is the production of neutralizing antibodies, as they play a key role in the neutralization and elimination of the virus. In this regard, a cross-sectional descriptive study was done to evaluate the presence and concentration of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 using the dry immunofluorescence method in a sample of 48 vaccinated individuals with different doses and anti-SARS-CoV-2 vaccines, these persons also are residents of the state of Aragua. Various variables, such as pre-existing diseases and history of prior infection, were taken into account and obtained through a data collection form, which allowed a comparison of the concentrations of neutralizing antibodies based on the dose and the vaccine administered. With the

development of this project, reliable data is now readily available to inform about decision-making regarding the booster effect doses administered over time.

*Keywords:* COVID-19, dry immunofluorescence, neutralizing antibodies, pandemic, SARS-CoV-2

## INTRODUCCIÓN

En Diciembre de 2019, en la ciudad de China, Wuhan, se registraron brotes de personas que presentaban síntomas clínicos de neumonía, cuyo agente etiológico fue designado como SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de Marzo de 2020. Tercero de una saga de coronavirus altamente patogénicos y actual protagonista de la pandemia vivida desde entonces; éste virus ha sido el causante de una gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con millones de infectados y más de seis millones de muertes hasta la fecha (OMS, 2020; Johns Hopkins University & Medicine, 2022).

El SARS-CoV-2 es un virus constituido por un genoma de ssRNA (ARN monocatenario no segmentado), ubicado taxonómicamente en la familia Coronaviridae, del género Betacoronavirus (Carballal y Oubiña, 2014; International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2022) cuyo linaje desciende del grupo de genes del murciélago, pudiendo haber sido una fuente de contagio para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedador intermediario, como en los coronavirus anteriores (Pal *et al.*, 2020; American Veterinary Medical Association-AVMA, 2020).

La desmesurada rapidez con la que se extendió este agente y la gran afectación que ha generado en las personas, con alto índice de mortalidad, ha captado la atención del personal de salud, científicos y de muchas agencias reguladores a nivel mundial, los cuales han buscado controlar la evolución de la enfermedad, generando métodos diagnósticos, posibles tratamientos y vacunas eficaces, sin un entendimiento total del mecanismo de acción y su actuación, viéndose obligados a trabajar sobre la marcha, en especial, por la gran cantidad de variantes encontradas hasta el momento (Krause *et al.*, 2021).

Hoy en día se conoce que la entrada de las diversas variantes del SARS-CoV-2 a la célula del hospedador se inicia mediante la unión del receptor ACE2 (ubicado principalmente en los pulmones, riñones y corazón), con la región RBD de la subunidad S1 de la glucoproteína espiga del virus, para posteriormente acceder a la célula mediante la escisión proteolítica de la proteína S, lo cual puede hacer a través de dos rutas, por endocitosis o por fusión directa con la superficie celular; y poder realizar su replicación a nivel citoplasmático (Kuba *et al.*, 2005; Fehr y Perlman, 2015).

En estudios realizados in vivo en ratones infectados por SARS-CoV-2, se obtuvieron como resultado una expresión de ACE2 considerablemente reducida en los pulmones, trayendo consigo una mayor producción de angiotensina 2 (AT2), y aumentando a su vez la permeabilidad vascular pulmonar; lo que concuerda con los casos graves de COVID-19 donde se observan altos niveles de AT2 y un mayor daño pulmonar (Kuba *et al.*, 2005; Xu *et al.*, 2020).

Por otro lado, se ha observado que el SARS-CoV-2 tiende a producir daños a nivel cardiaco con una elevación en los niveles de troponina, asociados a una mayor mortalidad; lo cual se pudo evidenciar en una investigación llevada a cabo por Guo *et al.* (2020), donde se estudiaron 187 pacientes de COVID-19, encontrándose en 28% de los mismos, un daño cardiaco asociado a la infección.

Otros estudios sugieren que en gran parte, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2, es ocasionada por la capacidad de activación de macrófagos y conducción de una reacción inmunológica grave que resulta en una liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias, como IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, entre otras, y quimiocinas, denominadas tormentas de citosinas; siendo uno de los mecanismos que causan gran daño a nivel

de órganos (Jiménez y Espinoza, 2020; Li *et al.*, 2020).

Como se ha observado, la infección producida por el SARS-CoV-2 tiene un amplio espectro de gravedad, pudiéndose presentar con síntomas leves a nivel de vías respiratorias superiores o conllevar a una insuficiencia respiratoria, por lo que juega un papel fundamental la respuesta inmunitaria del hospedador (Samudrala *et al.*, 2020).

La producción de anticuerpos neutralizantes (AcN) es una de las protecciones que ofrece el sistema inmunitario, específicamente, son parte de la respuesta humoral del sistema inmune adaptativo; producidos por el organismo mediante el contacto con el agente infeccioso o mediante la aplicación de una vacuna y que a diferencia de los anticuerpos de unión, tienen la capacidad de unirse específicamente a una parte del antígeno y neutralizar cualquier efecto que pueda ejercer el SARS-CoV-2 (Alcamí, 2020). Es por su actuación que los AcN se han constituido en un elemento de control importante, y su producción, uno de los objetivos de la aplicación de vacunas (Picazo, 2020).

La confianza puesta en las vacunas para la producción de los anticuerpos ha encaminado al desarrollo mundial de una gran cantidad de éstas (Graepel *et al.*, 2020). Hoy por hoy, se cuentan con vacunas de virus inactivados, proteínas recombinantes, vectorizadas y vacunas de ARN mensajero (ARNm), diseñadas por una amplia diversidad de empresas (Sinopharm, Sputnik V, etc) de manera que se pueda mitigar la infección creando una protección de grupo, donde las personas estén protegidas al estar rodeadas de una población que ya se encuentre inmunizada (Picazo, 2020).

En efecto, hay un estimado de 13 billones de dosis de vacunas administradas a nivel mundial, número que varía día a día y que puede ser monitoreado en tiempo real en el sitio web de la Universidad Johns Hopkins; en relación a Venezuela, hay un estimado de 37 millones de dosis de vacunas

administradas (Johns Hopkins University & Medicine, 2022).

En el año 2021, en Lima, Perú, se realizó un estudio que apoya lo anteriormente expuesto, donde se determinó la presencia y concentración de anticuerpos neutralizantes en 117 profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2, con dos dosis de la vacuna Sinopharm. Aunque se observó que 47,90% de los individuos vacunados no desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2; al comparar la presencia de dichos anticuerpos en aquellas personas vacunadas con y sin diagnóstico previo de COVID-19, se detectó una mayor frecuencia (76,20%) en aquellos que habían adquirido previamente la enfermedad, obteniendo así una inmunidad híbrida (Pareja-Cruz *et al.*, 2021).

Para el mismo año, Miranda y Sanguenza (2021), evaluaron la eficacia y eficiencia de las vacunas Sputnik V y Sinopharm mediante la producción de anticuerpos neutralizantes en 45 profesionales de la salud de la Caja Petrolera de Salud, La Paz, Bolivia. La investigación se llevó a cabo en una muestra que fue previamente vacunada con dos dosis de vacunas frente al SARS-CoV-2 (91% Sinopharm y 9% Sputnik V), donde se evidenció la producción de anticuerpos neutralizantes en 96% de los individuos evaluados, independientemente de la vacuna aplicada, sin embargo, un bajo porcentaje de las personas (2%) obtuvieron un alto nivel de AcN, mientras que 62% cursaron con niveles medios de estos.

Siguiendo el mismo orden de ideas, Chia *et al.* (2021) realizaron un estudio longitudinal donde evaluaron la dinámica de las respuestas de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2. La investigación se llevó a cabo en 517 pacientes que se habían recuperado de COVID-19 durante 180 días después del inicio de los síntomas, mediante un seguimiento en los cambios de los niveles de AcN, utilizando un virus sustituto validado previamente para la prueba de neutralización. El estudio demostró que la dinámica de los anticuerpos neutralizantes varía mucho entre los pacientes, al igual que la tasa de

disminución y longevidad de los mismos, sin embargo, encontraron una asociación entre la cantidad de AcN y los pacientes que habían presentado síntomas graves de SARS-CoV-2 y en los niveles superiores de citosinas proinflamatorias.

Otro estudio realizado en Córdoba, España, por Rodríguez *et al.* (2021) evidenció que aunque se obtuvieron mayores títulos de AcN luego de la colocación de la primera dosis, estos decaían en poco tiempo, incluso antes de la colocación de la segunda dosis de las vacunas, aproximadamente duraban 14 días. Ellos evaluaron la respuesta de anticuerpos IgG totales anti S y de anticuerpos neutralizantes producidos por la vacuna Sputnik en 800 muestras tomadas a una cohorte de 285 personas. Dichas muestras fueron tomadas en tres momentos diferentes, una muestra basal previa a la colocación de la vacuna, una luego de la primera dosis y una luego de la segunda dosis.

En vista de la importancia que implica la producción de los anticuerpos neutralizantes para restringir la infección viral y el hecho de que su producción dependa de múltiples factores, se hizo fundamental evaluar la concentración de los mismos frente al SARS-CoV-2, en el suero de individuos que fueron sometidos con antelación a las diferentes dosis de las vacunas existentes; ya sean las disponibles según el esquema de vacunación provisto por el sistema de salud venezolano, como lo son Sinopharm y Sputnik V, o aquellas vacunas que algunos habitantes del estado Aragua, se han colocado en otros países.

En tal sentido, es crucial conocer si mediante la aplicación de las vacunas, la población genera inmunidad frente al SARS-CoV-2; y de ser así, qué porcentaje de estos la presentan ya que, la producción de anticuerpos depende de muchos factores que hasta ahora son desconocidos. Al respecto, existen personas que luego de recibir el estímulo, no son capaces de generar anticuerpos (personas no respondedoras) (García, A, comunicación personal, marzo 22, 2022), e incluso, luego de generarlos, sus valores decaen rápidamente en el tiempo (Rodríguez *et al.*, 2021),

por lo que confiando en la posible protección que las vacunas le brindan, pueden dejar de poner en práctica las medidas básicas de bioseguridad quedando por tanto expuestos a una posible infección y adquirir así la enfermedad con una alta intensidad y convirtiéndose en diseminadores del virus.

Adicionalmente, a nivel mundial existe un aumento significativo de los casos de COVID-19 relacionados con la variante Ómicron, por lo que la Sociedad Venezolana de Infectología (2022) recomienda reforzar la inmunidad con diferentes dosis según las vacunas disponibles en los esquemas de vacunación. Es así como en los adultos recomiendan la vacunación con 2 dosis de Sinopharm, Sinovac o Sputnik V y un refuerzo de manera homóloga o heteróloga; en adultos mayores de 50 años, o que tienen enfermedades debilitantes recomiendan la aplicación de una cuarta dosis 4 meses después del refuerzo anterior; en niños (3-18 años), recomiendan vacunarse al menos con 2 dosis de Sinopharm o Sinovac y aplicar un refuerzo al menos a los 4 meses de haber cumplido el curso inicial.

Por lo antes expuesto, en el presente trabajo se planteó evaluar la concentración de AcN frente al SARS-CoV-2 en el suero de individuos que fueron sometidos a diferentes dosis de las vacunas antes mencionadas. Los resultados permitieron comparar las concentraciones obtenidas de los AcN según la dosis y el tipo de vacuna aplicada, teniendo en consideración la edad y el sexo de los individuos, patologías de base y el antecedente de haber padecido COVID-19 antes o después de la vacunación, así como las concentraciones de anticuerpos neutralizantes producidas en aquellos individuos con inmunidad natural frente al SARS-CoV-2. Con los resultados se puede disponer de datos confiables que permiten la toma de decisiones sobre el efecto de la administración de dosis de refuerzos a través del tiempo.

## METODOLOGÍA

### Tipo de investigación

La investigación fue de tipo descriptiva y de corte transversal, en la cual se planteó determinar la presencia y concentración de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en individuos vacunados y no vacunados. La recolección de datos y la posterior toma de muestra sanguínea fueron realizadas entre los meses de julio a diciembre del año 2022.

### Población y muestra poblacional

La población estuvo conformada por individuos que presentaron una inmunidad natural e individuos vacunados frente al SARS-CoV-2 residentes del estado Aragua y que expresaron su deseo de participar en la investigación.

### Muestreo

El muestreo se define como no probabilístico e intencional, debido a que se establecieron de antemano las características de la unidades que formaron parte de la muestra, y que estuvo constituida por 64 individuos, de los cuales 48 habían recibido algún tipo de vacunación frente al SARS-CoV-2, mientras que los otros 16 no fueron vacunados, sin embargo, tuvieron el antecedente de padecimiento de COVID-19, este último conjunto se definió como un grupo de referencia en cuanto la producción de anticuerpos neutralizantes frente al microorganismo. Para la selección de la muestra a estudiar se tomaron los siguientes criterios:

#### a) Criterios de inclusión

- Personas dispuestas a participar en el estudio y que completaron el consentimiento informado.
- Personas que hayan sido vacunadas con diferentes dosis frente al SARS-CoV-2.
- Personas residentes del estado Aragua.

#### b) Criterios de exclusión

- Personas que no hayan sido vacunadas frente al SARS-CoV-2.

Por otra parte, para seleccionar los individuos que formaron parte del grupo de referencia, se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

#### a) Criterios de inclusión

- Personas dispuestas a participar en el estudio y que completaron el consentimiento informado.
- Personas que no hayan sido vacunadas frente al SARS-CoV-2 pero que hayan presentado COVID-19 con o sin sintomatología.
- Personas residentes del estado Aragua.

#### b) Criterios de exclusión

- Personas que hayan sido vacunadas frente al SARS-CoV-2.
- Personas que no hayan presentado COVID-19

El abordaje de los individuos que cumplieron con los criterios antes señalados y que accedieron a participar voluntariamente, fue realizado mediante a) convocatoria en los laboratorios privados que sirvieron de apoyo para la toma de las muestras sanguíneas, y b) visitas a los domicilios o lugares de trabajo de aquellos individuos que no pudieron movilizarse a los sitios indicados. Ambos procedimientos se realizaron hasta completar el tamaño de muestra de 64 individuos.

### Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Para la recolección de información sobre los individuos en estudio, se aplicó una ficha de recolección de datos (Anexo B), a fin de recabar información sobre las variables edad, sexo, tipos de vacunas recibidas, dosis, padecimiento de

COVID-19 y antecedentes personales como patologías de base.

### Procedimiento experimental

#### *Extracción de muestras sanguíneas a los individuos vacunados frente al SARS-CoV-2*

Para la obtención de muestras sanguíneas a los individuos que formaron parte del estudio, se extrajeron aproximadamente 5 mL de sangre por venopunción de la vena antecubital con inyectora descartable de 10 mL y aguja de 21G x 1', luego el contenido de la inyectora se depositó lentamente en un tubo sin anticoagulante, previamente identificado con los datos del paciente respectivo. Posteriormente, se obtuvieron los sueros mediante centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos y las muestras fueron trasladadas al Laboratorio Clínico DUMAR C.A. Los sueros fueron almacenados a -20°C hasta su procesamiento para la determinación de los anticuerpos neutralizantes.

#### *Ensayo de Inmunofluorescencia seca para la determinación de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2*

La determinación de la presencia y concentración de anticuerpos neutralizantes en suero se realizó empleando un estuche comercial de la marca UnSciencie que consistió en un inmunoensayo cuantitativo basado en membrana.

Para la realización del ensayo, se procedió a llevar el cuentagotas a la interfaz de la muestra, hasta haber obtenido un llenado completo con aproximadamente 40 uL de suero. Se perforó la membrana de sellado del tubo proveniente del estuche comercial, el cual contenía un tampón, y se insertó el cuentagotas. Una vez ocurrido esto, se agitó el tubo hacia arriba y hacia abajo, para la mezcla de los líquidos.

Con ayuda de una pipeta automática, se agregaron 100 uL de la mezcla en el pocillo del casete de

prueba, la cual estuvo sobre una superficie limpia y plana, y por capilaridad se realizó la cromatografía. Los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 que estuvieron presentes en la sangre de algunos individuos, formaron un complejo con la proteína espiga del SARS-CoV-2 marcada con fluorescencia, propagándose seguidamente al área de prueba (Línea T). Luego de 15 minutos, se procedió a colocar la placa con la mezcla contenida en el analizador inmunofluorescente AFS-1000, para su posterior lectura, la cual fue dada en una concentración cuya unidad es unidades arbitrarias/mL (AU/mL).

#### *Análisis de datos*

Los resultados obtenidos a partir de la técnica de Inmunofluorescencia seca cuantitativa, en conjunto con la información de los participantes en el estudio, fueron almacenados en bases de datos con el programa Microsoft Office Excel 2007 para luego proceder a realizar las estadísticas descriptivas empleando el programa StadiStix versión 9.0 para Windows.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### **Características sociodemográficas de los individuos evaluados**

El trabajo de investigación se desarrolló con un tamaño de muestra de 64 individuos residentes de diversas zonas del estado Aragua. Del total de personas evaluadas, las mujeres representaron el 64% (n=41) y los hombres el 36% (n=23) restante. La distribución media de edad en mujeres y hombres fue de 48,07 y 47,09 años, respectivamente (Tabla 1).

Ahora bien, de aquellas personas vacunadas, 85,42% (n=41) manifestaron haber presentado COVID-19 antes o después de la vacunación, mientras que el 14,58% (n=7) restante no, lo que se puede observar de manera más detallada en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Distribución de los individuos participantes en el estudio según la edad

Edad(años)	Mínimo	Media	Máximo
Mujeres	13	48,07	88
Hombres	11	47,09	79

**Tabla 2.** Frecuencia y porcentaje de individuos con antecedentes de COVID-19 antes o después de la vacunación

COVID-19	Mujeres		Hombres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Si	25	52,08	16	33,34	41	85,42
No	7	14,58	0	0	7	14,58
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>66,66</b>	<b>16</b>	<b>33,34</b>	<b>48</b>	<b>100,00</b>

**Determinación de la concentración de anticuerpos neutralizantes**

En la Tabla 3, se encuentran plasmadas las concentraciones de anticuerpos neutralizantes determinadas en aquellos individuos no vacunados y vacunados con las diferentes vacunas disponibles frente al SARS-CoV-2, donde los resultados de la investigación sugieren que existe

una gran cantidad de personas que produjeron anticuerpos neutralizantes frente a dicho microorganismo, encontrándose que el valor mínimo determinado fue de 15,37 AU/mL en individuos no vacunados, 26,23 AU/mL en vacunados y el valor máximo para ambos fue de 600AU/mL, siendo éste el límite de detección de la concentración de anticuerpos de la técnica.

**Tabla 3.** Concentración de anticuerpos neutralizantes determinados en individuos vacunados y no vacunados frente al SARS-CoV-2

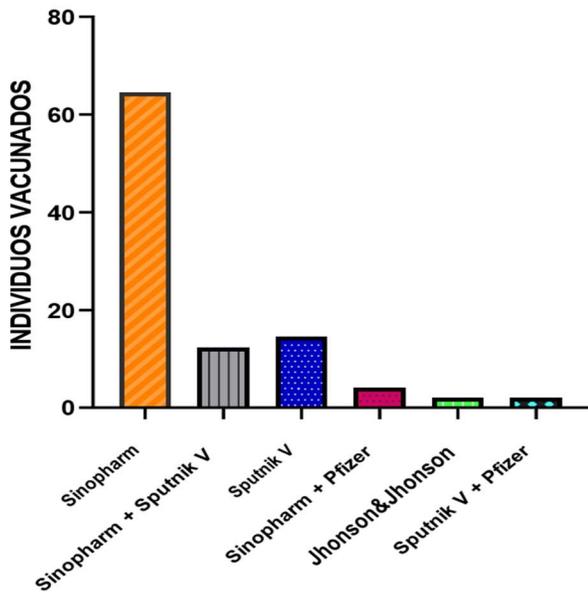
Vacuna	n	Media ± DE* (AU/mL)	Mínimo (AU/mL)	Máximo (AU/mL)
Sin vacuna	16	287,49 ± 191,21	15,37	600,00
Sinopharm	31	401,63 ± 190,35	26,23	600,00
Sputnik V	7	397,23 ± 194,66	137,23	600,00
Heteróloga	9	465,77 ± 219,27	65,75	600,00

\*DE: Desviación estándar

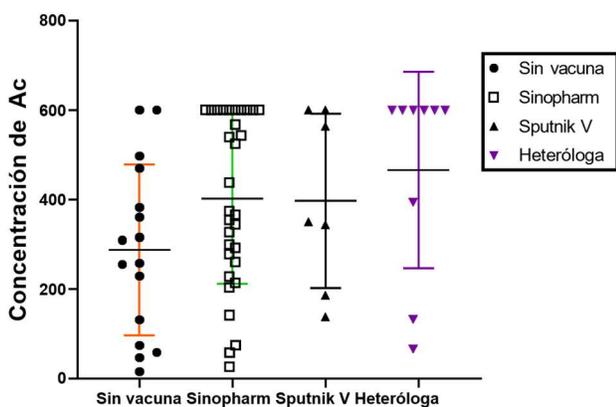
Así mismo, en la Figura 1, se puede observar el porcentaje de vacunación, encontrándose que la vacuna principalmente aplicada fue Sinopharm con 64,58% (n=31) seguida de Sputnik V con 14,58% (n=7); también se puede observar que de la vacunación heteróloga más frecuente fue la combinación de Sinopharm con Sputnik V, la cual representó 12,50% (n=6) de la muestra. Otras vacunas y mezclas encontradas fueron:

Sinopharm más Pfizer (4,17%), Sputnik más Pfizer (2,08%) y Jhonson&Jhonson (2,08%). Por otra parte, en el gráfico de dispersión de burbujas (Figura 2), se evidencia como fue la distribución de las concentraciones obtenidas de anticuerpos neutralizantes en los individuos sin vacunar y vacunados con Sinopharm, Sputnik V, y de manera heteróloga. Se puede apreciar que la mayoría de los individuos vacunados de manera heteróloga

se encuentran por encima de los valores de la media (representado por la línea gruesa media), con valores de 600 AU/mL, en contraste con aquellos individuos que no recibieron vacunación o aquellos vacunados frente al SARS-CoV-2 con la vacuna Sinopharm, quienes manifestaron un comportamiento variado en cuanto a las concentraciones de anticuerpos neutralizantes obtenidas.



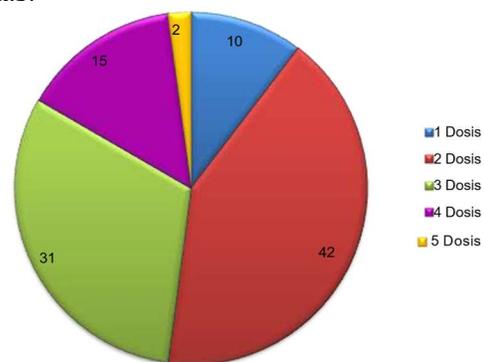
**Figura 1.** Porcentaje de vacunados con las diferentes vacunas disponibles en el mercado frente al SARS-CoV-2



**Figura 2.** Concentración y distribución de anticuerpos neutralizantes obtenidas en individuos vacunados y no vacunados frente al SARS-CoV-2

### Comparación de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes según las vacunas y dosis aplicadas

De acuerdo a los resultados mostrados en la figura 2, se observa un grupo heterogéneo de vacunas administradas en la muestra en estudio. Esta variabilidad impide realizar comparaciones estadísticas, por lo que se decidió abordar dicho objetivo tomando en cuenta únicamente el número de dosis aplicadas. Tal como se puede apreciar en la Figura 3, aproximadamente la mitad de los participantes del estudio, es decir, 42% (n=20) recibieron dos dosis de las vacunas, ya sea mediante una vacunación homóloga o heteróloga. Seguido de 3 dosis, las cuales fueron colocadas en 31% (n=15) de la población, 4 dosis en 15% (n=7), 1 dosis en 10% (n=5) y finalmente, en 2% (n=1) de los individuos, fueron aplicadas 5 dosis de las vacunas.



**Figura 3.** Distribución porcentual de los individuos evaluados según el número de dosis de vacunas aplicadas frente al SARS-CoV-2

En la Figura 3, se evidencia una muestra de estudio diversa, por lo que se decidió llevar a cabo las comparaciones de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes producidas en aquellos individuos que recibieron 1 y 4 dosis (Tabla 4), así como en aquellos que recibieron 2 y 3 dosis (Tabla 5), debido a la relativa similitud en el número de datos. El análisis se realizó en función a las dosis independientemente del tipo de vacuna administrada, determinándose que no existe una significancia estadística al respecto con valores de  $p=0,3562$  y  $p=0,2100$ , respectivamente, considerando valor significativo si  $p < 0,05$ .

**Tabla 4.** Comparación de las concentraciones obtenidas de anticuerpos neutralizantes en individuos vacunados con 1 y 4 dosis

Variable	n	Media ± DE* (AU/mL)	P
1 Dosis	5	414,25 ± 165,27	0,3562
4 Dosis	7	494,27 ± 203,94	

\*DE: Desviación estándar; p < 0,05: valor significativo

**Tabla 5.** Comparación de las concentraciones obtenidas de anticuerpos neutralizantes en individuos vacunados con 2 y 3 dosis

Variable	n	Media ± DE* (AU/mL)	P
2 Dosis	21	424,63 ± 179,97	0,2100
3 Dosis	14	388,76 ± 218,72	

\*DE: Desviación estándar; p < 0,05: valor significativo

**Asociación de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes obtenidas con diversas variables**

En la Tabla 6, se presenta la relación entre las características sociodemográficas y los niveles de concentración de anticuerpos neutralizantes en individuos vacunados, desglosados por género y grupo etario. Al examinar el primer grupo, se observa una media de 266,16 AU/mL en el género

femenino y 379,21 AU/mL en el género masculino, siendo estadísticamente significativo. Por otro lado, el grupo de edad se dividió en cuatro categorías, revelando una media más alta en el grupo de 46 a 60 años con un valor de 386,71 AU/mL, seguido del grupo de 15 a 30 años con un valor de 339,31 AU/mL. En contraste, se encontró una media más baja en individuos mayores de 60 años con un valor de 271,68 AU/mL.

**Tabla 6.** Asociación entre las características sociodemográficas y la concentración de anticuerpos neutralizantes en pacientes vacunados

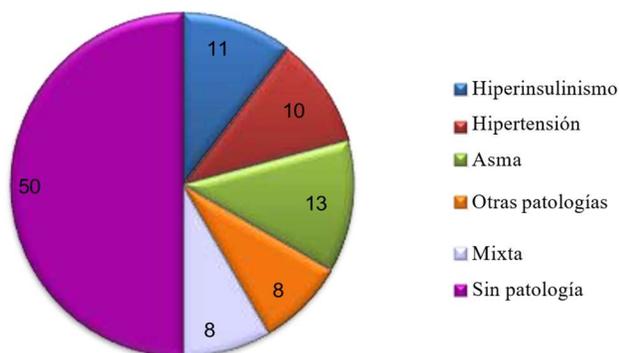
Variable	Características sociodemográficas		Concentración de anticuerpos neutralizantes (AU/mL)			
	Categoría	Nº	Mínimo	Media	Máximo	p*
SEXO	Femenino	32	26,23	266,16	600,00	0,044
	Masculino	16	74,16	379,21	600,00	
EDAD (años)	15 – 30	6	203,31	339,31	600,00	NS
	31 – 45	15	74,16	253,65	600,00	
	46 – 60	12	57,39	386,71	600,00	
	>60	14	26,23	271,68	600,00	

\*p < 0,05: valor significativo; NS: No significativo

Se observó que una cantidad significativa de participantes, específicamente 24 personas vacunadas, correspondiente al 50% de la muestra, tenían un historial de patologías subyacentes. Las

patologías más comunes entre ellos fueron el asma, con 13% de frecuencia, el hiperinsulinismo, con 11%, y la hipertensión, con 10%. Además, se encontró que 8% de los participantes, es decir, 4

individuos, presentaban dos o más patologías al mismo tiempo, como se muestra en la figura 4.



**Figura 4.** Patologías de base encontradas en la población vacunada frente al SARS-CoV-2

Al asociar los niveles de anticuerpos neutralizantes obtenidos en individuos vacunados que tenían o no tenían patologías subyacentes, se encontró que la media de los valores en aquellos con patologías era de 383,89 AU/mL, mientras que en los que no tenían patologías era de 442,91 AU/mL. Aunque se registró un valor mínimo de 26,23 AU/mL en los individuos con patologías, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de anticuerpos neutralizantes producidos frente al SARS-CoV-2 entre los dos grupos. Este análisis se puede ver resumido en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Concentraciones de anticuerpos neutralizantes en individuos vacunados frente al SARS-CoV-2 con patologías y sin patologías de base

Variable	n	Media ± DE* (AU/mL)	Mínimo (AU/mL)	Máximo (AU/mL)	p
Con patologías	24	383,89 ± 215,74	26,23	600	0,7726
Sin patologías	24	442,91 ± 174,67	132,04	600	

\*DE: Desviación estándar; p < 0,05: valor estadísticamente significativo

De acuerdo a los datos presentados en la Tabla 1, se encontró que un total de 41 individuos que participaron en el estudio habían presentado COVID-19, ya sea antes o después de recibir la vacuna, mientras que los 7 individuos restantes negaron haberlo experimentado. Al analizar los

niveles de anticuerpos neutralizantes en relación con estos grupos, se obtuvo una media de 339,52 AU/mL en aquellos que tenían el antecedente de la enfermedad, mientras que en aquellos que no la presentaron, la media fue de 135,30 AU/mL, como se muestra en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Concentraciones de anticuerpos neutralizantes determinados en individuos vacunados con diagnóstico y sin diagnóstico previo de COVID-19

Diagnóstico De COVID-19	n	Media ± DE (AU/mL)	Mínimo (AU/mL)	Máximo (AU/mL)
Si	41	339,52 ± 202,69	57,39	600,00
No	7	135,30 ± 91,91	26,23	600,00

\*DE: Desviación estándar.

Se estudió la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero de individuos que han sido sometido con antelación a diversas dosis y vacunas existentes frente al SARS-CoV-2, ya sean las disponibles según el esquema de vacunación provisto por el sistema de salud venezolano como Sinopharm y Sputnik V, o aquellas colocadas en otros países como fue la vacuna

Jhonson&Jhonson, de igual forma, se tomó en consideración a individuos no vacunados pero que hayan tenido el antecedente de padecimiento de COVID-19.

La relación de vacunados y no vacunados constó de un 64% de mujeres y de un 36% de hombres, resaltando que hubo casi el doble de participantes femeninas, lo que coincide con lo descrito por

Miranda y Sanguenza (2021) en su estudio de eficacia y eficiencia de las vacunas Sinopharm y Sputnik V mediante la producción de anticuerpos neutralizantes. En cuanto a la edad de los participantes, esta osciló entre 11 a 88 años de edad, siendo una población heterogénea, con una media de edad para ambos sexos de 47,58 años.

Ahora bien, de aquellos individuos vacunados, 85,42% manifestaron haber presentado COVID-19 antes o después de la vacunación, en contraste a la muestra estudiada por Pareja-Cruz et al. (2021), donde 82,10% manifestó no haber padecido de la enfermedad.

Tal como se mencionó con anterioridad, en observación de la Figura 1, se encuentra que la vacuna principalmente aplicada fue Sinopharm (64,58%) en comparación con la vacuna Sputnik V (14,58%), lo que se relaciona con los estudios realizados por Miranda y Sanguenza (2021), en el cual 91% de su muestra había sido vacunado frente al SARS-CoV-2 con Sinopharm.

Por lo que se refiere a la Tabla 3, dando respuesta al primer objetivo, se deduce que existe una alta prevalencia de la presencia de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2, independientemente si están vacunados o no. Comparar la respuesta inmunitaria de los individuos vacunados con la de aquellos que han tenido la infección sin vacunarse permite evaluar la efectividad en la producción de AcN, observando que dentro de los grupos estudiados la media de AcN más baja fue exhibida por individuos no vacunados, lo que podría sugerir que la respuesta inmune producida por el estímulo natural es menos potente que su contraparte de individuos vacunados, sin embargo, es importante destacar que la disparidad en el tamaño de la muestra puede constituir un factor de variación en las medias obtenidas.

Los individuos no vacunados representan un punto de referencia que permite observar el comportamiento y síntesis de anticuerpos neutralizantes cuando la respuesta inmune es inducida completamente por mecanismos naturales, en contraposición con la activación

humoral producto de la inmunidad activa inducida por las vacunas (Arkhipova-Jenkins *et al.*, 2021) Haciendo referencia a los 48 individuos vacunados contemplados en el estudio, el 100% presentaron valores de anticuerpos por encima de 16 AU/mL, considerando a este valor como punto de corte para positividad del resultado en el estudio, de acuerdo con el método implementado para la determinación de los mismos. Estos resultados concuerdan con investigaciones previas, como el realizado por Arcos et al. (2023) quienes evaluaron la prevalencia de anticuerpos neutralizantes para COVID -19 en 180 personas, con un resultado positivo en 83,9% de la muestra. Asimismo, se contempla en los datos de la Figura 2, la presencia de individuos con concentraciones de anticuerpos neutralizantes superiores a 600 AU/mL (límite de la técnica), indiferentemente si la inmunidad fue natural o generada por la vacuna. Sin embargo, 66,67% (n=6) de los individuos que tuvieron un esquema heterólogo de vacunación tienen en su mayoría concentraciones de anticuerpos por encima del valor máximo (>600 AU/mL), en contraste con los individuos vacunados con las otras vacunadas estudiadas (media de individuos vacunados con Sinopharm = 401,63 AU/mL; media de individuos vacunados con Sputnik V = 397,23 AU/mL), mostrando una variabilidad en las concentraciones de anticuerpos neutralizantes obtenidas.

Para dar cumplimiento al objetivo específico número 2, se dispuso de un gráfico de torta (Figura 3) donde se muestra la distribución en porcentaje de los individuos vacunados frente al SARS-CoV-2 según el número de dosis administrada, pudiéndose visualizar que 42% se aplicó dos dosis de vacuna, a diferencia de 33% de los individuos quienes cumplieron el esquema de vacunación propuesto por la Sociedad Venezolana de Infectología, con dos dosis más una dosis de refuerzo; también se observa que 10% y 15% de la muestra se aplicaron 1 y 4 dosis, respectivamente. Por lo que se puede observar una heterogeneidad en la muestra a diferencia de otras investigaciones realizadas, como la de Pareja-Cruz *et al.* (2021),

donde 100% de su muestra tenían únicamente dos dosis aplicadas.

Como se destacó en el párrafo anterior, la heterogeneidad de la muestra condujo a comparar las concentraciones de anticuerpos neutralizantes en aquellos grupos donde existe una distribución equilibrada de datos, tomando en cuenta únicamente la cantidad de dosis administradas y obteniendo como resultado valores de  $p=0,3562$  (Tabla 4) y  $p=0,2100$  (Tabla 5). Esto indica que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la administración de 1 dosis en comparación a 4 dosis, o de 2 dosis en comparación a 3 dosis respectivamente, lo que sugiere que la concentración de anticuerpos neutralizantes no incrementa con el número de dosis administrada.

En el mismo orden de ideas, para la discusión del tercer objetivo se presentó un análisis detallado (Tabla 6) que muestra la relación entre las características sociodemográficas de los individuos vacunados y la concentración de anticuerpos neutralizantes obtenidos. En lo que respecta al primer grupo, se destacan los siguientes hallazgos: el sexo femenino presentó una concentración media de anticuerpos de 266,16 AU/mL, mientras que el sexo masculino muestra una media de 379,21 AU/mL. Estos datos indican que los hombres mostraron una concentración de anticuerpos neutralizantes ligeramente mayor en comparación con las mujeres, lo que respalda estudios realizados anteriormente como el de Arcos *et al.* (2023) quienes concluyeron que existe una prevalencia significativa de estos anticuerpos en varones, resultando positivos 52,3% de los mismos.

Por otro lado, el grupo etario se divide en cuatro categorías para un análisis más exhaustivo. La categoría con la concentración de anticuerpos neutralizantes más alta se encuentra en el grupo de individuos de edades comprendidas entre 46 y 60 años, con una media de 386,71 AU/mL. Le sigue de cerca el grupo de 15 a 30 años, con una media de 339,31 AU/mL, mientras que los individuos mayores de 60 años presentan una concentración media de anticuerpos ligeramente más baja, de

271,68 AU/mL, en contraposición al estudio realizado por Portela (2020) quien detectó altos títulos de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 en personas de mayor edad.

Al profundizar en el gráfico de la Figura 4, se pueden observar datos relevantes sobre las patologías subyacentes presentes en los participantes del estudio, siendo una de las variables a asociar con las concentraciones de AcN obtenidas. Se constató que un número significativo de individuos (50%), tenían un historial médico previo en el que se documentaban diversas patologías subyacentes, siendo el asma y el hiperinsulinismo las más prevalentes, así como en la muestra estudiada por Gironzini (2021). Tener conocimiento de las enfermedades preexistentes puede ser fundamental para comprender la respuesta inmune de los individuos.

A pesar de la disparidad de los valores encontrados en las medias de los individuos vacunados con patologías subyacentes y aquellos sin patologías (Tabla 7), es importante señalar que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de anticuerpos neutralizantes producidos frente al SARS-CoV-2 entre ambos grupos. Esto podría sugerir, considerando el tamaño de la muestra, que la presencia de patologías subyacentes no afecta de manera significativa la capacidad de los individuos vacunados para generar una respuesta humoral eficaz frente a dicha infección.

Resulta trascendente mencionar que se registró un valor mínimo de 26,23 AU/mL en los individuos con patologías, lo que demuestra que incluso aquellos con condiciones de salud preexistentes pueden generar una mínima cantidad de anticuerpos neutralizantes tras la vacunación. Esta información es importante para reafirmar la conocida variabilidad en la respuesta inmune de los individuos a las infecciones por SARS-CoV-2. Adicionalmente a las patologías de base encontradas y en relación con los datos presentados en la Tabla 2, se identificó que un total de 41 individuos habían experimentado COVID-19 en algún momento, ya sea antes o después de recibir la vacuna, mostrando una media de 339,52

AU/mL (Tabla 8), mientras que los que no presentaron la enfermedad registraron una media de 135,30 AU/mL; sugiriendo que la presencia previa de la enfermedad podría tener un impacto significativo en los niveles de anticuerpos neutralizantes generados tras la vacunación, resultando concordante con el estudio realizado por Soto *et al.* (2021) quienes encontraron que el antecedente de COVID-19 es uno de los factores de gran importancia asociados a un mayor título de anticuerpos neutralizantes.

## CONCLUSIÓN

Con base a la información recopilada en la muestra evaluada, se puede afirmar que independientemente los individuos hayan estado expuestos a la enfermedad o hayan recibido las diversas vacunas contra el SARS-CoV-2, se activa y estimula de manera efectiva la respuesta inmunitaria del organismo, lo cual se traduce en la producción de anticuerpos neutralizantes.

Tomando en consideración el número de individuos estudiados y analizando los resultados obtenidos por los distintos grupos de personas, se podría sugerir que la respuesta inmune desencadenada por la infección natural es menos efectiva en comparación con la respuesta inmune generada por la vacunación.

Se evidenció que, la vacunación heteróloga podría desempeñar un papel importante en la estrategia para combatir la propagación del virus y brindar una protección eficaz contra el COVID-19, generando una respuesta inmunitaria más potente en comparación con un esquema de vacunación homóloga.

Se concluyó que las dosis de refuerzo propuestas en los programas de vacunación contra el COVID-19 no inducen un aumento en los niveles de anticuerpos neutralizantes. No obstante, se evidenciaron valores similares en la concentración de AcN, independientemente del número de dosis de vacunadas aplicadas.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no mantiene conflicto de interés que puedan afectar los resultados y conclusiones presentadas en este artículo.

## REFERENCIAS

1. Alcamí, J. (2020). Anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 [Informe en línea]. Disponible: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/10634> [Consulta: Abril 12, 2022]
2. American Veterinary Medical Association. (2020). Coronavirus: Detailed taxonomy. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>. [Consulta: Abril 12, 2022]
3. Arcos, R., Camac, C. y Cerron, S. (2023). Prevalencia de anticuerpos neutralizantes para Covid-19 en personas atendidas en el Laboratorio Pribejlab – Huancayo de noviembre a diciembre de 2021. [Documento en línea] Disponible: [https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/13094/5/V\\_FCS\\_508\\_TE\\_Arcos\\_Camac\\_Cerron\\_2023.pdf](https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/13094/5/V_FCS_508_TE_Arcos_Camac_Cerron_2023.pdf) [Consulta: Octubre 25, 2023]
4. Arkhipova-Jenkins, I., Helfand, M., Armstrong, C., Gean, E. Anderson, J., Paynter, R. et al. (2021). Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity: A Rapid Living Review. *Annals of internal medicine*, 174(6), 811–821.
5. Carballal, G. y Oubiña, JR. (2014). *Virología médica*. (4ª ed.). Buenos Aires: Corpus Libros médicos y científicos.
6. Chia, W., Zhu, F., Xiang-Ong, S., Young, B., Fong, S., Le Bert, N., et al. (2021). Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. *The Lancet. Microbe*, 2(6), e240–e249. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00025-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2)
7. Fehr, AR. y Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 1282, 1–23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)

8. Gironzini, P. (2021). Reacciones adversas inmediatas a la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 BBIBP-CORV en 95 internos de medicina del Hospital III Goyeneche – Minsa, Arequipa, 2021. [Documento en línea] Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12773/12580> [Consulta: Octubre 25, 2023]
9. Graepel, KW., Kochhar, S., Clayton, EW. y Edwards, KE. (2020). Balancing Expediency and Scientific Rigor in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Development. *The Journal of infectious diseases*, 222(2), 180–182. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa234>
10. Guo, YR., Cao, QD., Hong, ZS., Tan, YY., Chen, SD., Jin, HJ. et al. (2020).
11. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
12. International Committee on Taxonomy of Viruses. (2022). Virus taxonomy: 2021 release. [Documento en línea]. Disponible: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Consulta: Marzo 12, 2022]
13. Jiménez, E. y Espinoza, C. (2020). Revisión bibliográfica: Tormentas de citoquinas producidas por COVID-19, *Revista de investigación y desarrollo I+D*, 12(1), 42-49. <https://doi.org/10.31243/id.v12.2020.987>
14. Johns Hopkins University & Medicine (2022). Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). [Documento en línea]. Disponible: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. [Consulta: Octubre 26, 2023].
15. Krause, PR., Fleming, TR., Longini, IM., Peto, R., Briand, S., Heymann, DL. et al. (2021). SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. *New England Journal of Medicine*, 385, 179–186. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2105280>
16. Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Huan, Y., Guo, S., Yang, P. et al. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436, 112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
17. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P. et al. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal Medical Virology*, 92(1), 424-432.
18. Miller, DM. y Shakest, DC. (1995). Immunofluorescence Microscopy. In *Methods in Cell Biology*, 48(1), 365–394.
19. Miranda, A. y Sanguenza, L. (2021). Eficacia y eficiencia de las vacunas Sputnik V y Sinopharm mediante control de anticuerpos neutralizantes en personal de salud de la Caja Petrolera de Salud, La Paz, Bolivia. *Respirar*, 13, 167-173.
20. Organización Mundial de la Salud (2020). COVID-19 situation reports. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> [Consulta: Noviembre 22, 2021].
21. Pal, M., Berhanu, G., Desalegn, C., y Kandi, V. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus*, 12(3), e7423. <https://doi.org/10.7759/cureus.7423>
22. Pareja-Cruz, A., Delgado, J., Navarrete-Mejía, P.J., Luque-Espino, J.C. y Gonzáles-Moscoso, J.D. (2021). Detección de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2. *Horizonte médico (Lima)*, 21(3), e1543. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.02>
23. Picazo, J. (2020). Vacuna frente al COVID-19. *Sociedad española de quimioterapia: Infección y vacunas*, 34(6), 559-598. <https://doi.org/10.37201/req/085.2021>
24. Portela, A. (2020). Anticuerpos neutralizantes en pacientes recuperados de COVID-19. [Documento en línea] Disponible: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propio\\_s/resp/revista\\_cdrom/Suplementos/Pildoras/pildora7.htm](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propio_s/resp/revista_cdrom/Suplementos/Pildoras/pildora7.htm) [Consulta: Octubre 26, 2023]
25. Rodríguez, R., Caeiro, J., Pizzi, H., Gallego, S., Blanco, S., Königheim, B., et al. (2021). Evaluación de la respuesta de anticuerpos neutralizantes a la vacuna Sputnik V en una cohorte en Córdoba y evaluación de las

- propiedades neutralizantes de anticuerpos naturales y vacunales frente a la variante Manaos. [Documento en línea]. Disponible: <https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/18497>. [Consulta: Abril 16, 2022].
26. Samudrala, KP., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, GS., Dayaramani, R. et al. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, 173375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>
27. Sociedad Venezolana de Infectología (2022). Vacunación de refuerzo contra COVID-19 en Venezuela. [Documento en línea] Disponible: <https://svinfectologia.org> [Consulta: Julio 22, 2022]
28. Soto, A., Charca-Rodríguez, F., Pareja-Medina, M., Fernández-Navarro, M., Altamirano-Cáceres, K., Sierra, E. et al. (2021). 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 y Salud Pública*, 38(4): 493-500. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9244>
29. Xu, XW., Wu, XX., Jiang, XG., Xu, KJ., Ying, LJ., Wang, H. et al. (2020).
30. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ (Clinical research ed.)*, 368, m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>



**Mexican Academy of Health Education A.C.**  
**Membership:** Our commitment is to keep professionals and students in training updated in this constantly evolving area. If you are interested in being part of our community and accessing exclusive benefits, the first step is to obtain your membership. Join us and stay up to date with advances in health education.

MEMBERSHIP SUBSCRIPTION IS FREE.  
Request your membership to the  
<https://forms.gle/kVYBYRdRnYZff14y9>

