



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Determinación de IgM e IgG por inmunoensayo
ELISA indirecto en pacientes convalecientes por
SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, en el
periodo de abril a mayo del 2022**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTOR

Katherine Miriam SOTO SOTO

ASESORES

Juan Manuel PARREÑO TIPIAN

Gustavo Antonio GUERRA BRIZUELA (Coasesor)

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Soto K. Determinación de IgM e IgG por inmunoensayo ELISA indirecto en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, en el periodo de abril a mayo del 2022 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Katherine Miriam Soto Soto
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47021828
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-1956-110X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Juan Manuel Parreño Tipian
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10326579
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3401-9140
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Gustavo Antonio Guerra Brizuela
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08462723
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-5142-3482
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Gloria Clotilde Gordillo Rocha
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10223170

Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Enrique Augusto León Mejía
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09333973
Datos de investigación	
Línea de investigación	Marcadores y disruptores bioquímicos aplicados a la salud.
Grupo de investigación	Análisis Bioquímicos, Clínicos y Toxicológico en salud – ANBICLIT
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Análisis Clínicos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Calle: Jr. Puno No1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Octubre 2020 – Diciembre 2022
URL de disciplinas OCDE	Salud pública, Salud ambiental https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.05



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Determinación de IgM e IgG por inmunoensayo ELISA indirecto en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, en el periodo de Abril a Mayo del 2022

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

KATHERINE MIRIAM SOTO SOTO


Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

19 (Diecinueve) - Aprobado con máximos honores

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 09 de noviembre de 2023.


Dr. Yovani Martín Condothuanán Figueroa
Presidente


Dra. Gloria Clotilde Gordillo Rocha
Miembro


Mg. Enrique Augusto León Mejía
Miembro




CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, JUAN MANUEL PARREÑO TIPIAN, identificado con DNI N° 10326579 en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° 000119-2023-D-FFB/UNMSM de la tesis, cuyo título es: "DETERMINACIÓN DE IgM e Ig G POR INMUNOENSAYO ELISA INDIRECTO EN PACIENTES CONVALESCIENTES POR SARS-CoV-2 PROCEDENTES DEL CERCADO DE LIMA, EN EL PERÍODO DE ABRIL A MAYO DEL 2022", presentado por la Bachiller KATHERINE MIRIAM SOTO SOTO, para optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 16 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, para la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico.

Jardín Botánico, 02 de noviembre del 2023.


.....
Firma del asesor

DNI: 10326579

Nombres y apellidos del asesor:

Dr. Juan Manuel Parreño Tipian

Huella dactilar
del asesor



DEDICATORIA

Con todo mi cariño y gratitud esta tesis está dedicada a mi abuelita, quien ha sido un apoyo incondicional y constante a lo largo de toda mi vida; mi mamá, mis hermanas, mi familia y amigos; a los que quiero expresar mi profundo agradecimiento por su apoyo y preocupación constante durante este proceso de investigación.

Además, quiero dedicar esta investigación a todos los familiares y personas que fueron contagiados durante la pandemia. Lamentablemente, muchos de ellos ya no están con nosotros. Es en su memoria que he llevado a cabo esta investigación, con el objetivo de entender el comportamiento de este virus que nos arrebató a tantos seres queridos. Que este trabajo pueda contribuir de alguna manera a la prevención y control de futuras enfermedades y a la protección de la salud de las personas.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Juan Manuel Parreño Tipian y al Mg. Gustavo Antonio Guerra Brizuela por su paciencia y apoyo constante durante mi trabajo de investigación. Su transmisión de conocimientos fue fundamental para el éxito de mi estudio. También quiero agradecer a los pacientes voluntarios por su participación, ya que sin ellos no habría sido posible completar la investigación. A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por su colaboración y facilidades. A los miembros del jurado, por su evaluación y comentarios constructivos. Su apoyo y contribución de todos han sido fundamental para el éxito de esta investigación.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Planteamiento del problema.....	1
I.2. Objetivos.....	4
I.2.1. Objetivo general.....	4
I.2.2. Objetivos específicos.....	4
I.3. Importancia y alcance de la investigación.....	5
I.4. Limitaciones de la investigación.....	8
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	10
II.1. Marco teórico.....	10
II.2. Antecedentes del estudio.....	11
II.3. Bases teóricas.....	22
II.3.1. COVID-19.....	22
II.3.1.1. Agente etiológico: SARS-CoV-2.....	22
II.3.1.2. Manifestaciones clínicas.....	23
II.3.1.3. Ciclo de vida del SARS-CoV-2.....	25
II.3.1.4. Transmisión.....	25
II.3.1.5. Patología.....	27
II.3.2. Diagnóstico de Laboratorio.....	34
II.3.2.1. Prueba Molecular: Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).....	34
II.3.2.2. Análisis serológicos.....	35
II.3.2.2.1. Quimioluminiscencia (CLIA).....	36
II.3.2.2.2. Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA).....	37
II.3.3. Índice de Masa Corporal (IMC).....	42
II.4. Glosario de términos.....	43
III. HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	46

III.1. Hipótesis	46
III.2. Variables	46
III.3. Operacionalización de variables.....	47
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	50
IV.1. Área de estudio	50
IV.2. Diseño de investigación	50
IV.3. Población y muestra	50
IV.3.1. Población.....	50
IV.3.2. Tamaño de muestra.....	50
IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información ..	52
IV.4.1. Instrumentos.....	52
IV.4.2. Criterios de estudio	52
IV.4.3. Procedimiento.....	53
IV.4.3.1. Recolección de datos.....	53
IV.4.3.2. Medición del índice de masa corporal (IMC)	53
IV.4.3.3. Toma de muestra.....	54
IV.4.3.4. Análisis de IgM e IgG utilizando la técnica ELISA indirecto.....	54
V. RESULTADOS	61
VI. DISCUSIÓN	73
VII. CONCLUSIONES.....	76
VIII. RECOMENDACIONES.....	77
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
X. ANEXOS	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cuadro de niveles de IMC	42
Tabla 2. Operacionalización de variables.	47
Tabla 3. Curva de calibración para uso cuantitativo	56
Tabla 4. Procedimiento para Elisa Indirecto para SARS-CoV-2.....	57
Tabla 5. Esquema de interpretación de los resultados serológicos	60
Tabla 6. Distribución de pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.....	61
Tabla 7. Tiempo de convalecencia por SARS-CoV-2 y resultados de los anticuerpos IgM e IgG.....	62
Tabla 8. Comportamiento de los anticuerpos IgM según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.	64
Tabla 9. Comportamiento de los anticuerpos IgM según antecedentes de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.	66
Tabla 10. Comportamiento de los anticuerpos IgM según días de convalecencia por SARS-CoV-2.....	67
Tabla 11. Comportamiento de los anticuerpos IgG en los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.	68
Tabla 12. Comportamiento de los anticuerpos IgG según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.	70
Tabla 13. Comportamiento de los anticuerpos IgG según antecedentes de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.	71
Tabla 14. Comportamiento de los anticuerpos IgG según días de convalecencia por SARS-CoV-2.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2.....	23
Figura 2. Resumen Patogenia del SARS-CoV-2.....	29
Figura 3. Tiempo desde el contagio a la producción de anticuerpos.....	31
Figura 4. ELISA directo.....	38
Figura 5. ELISA indirecto.....	39
Figura 6. ELISA competitivo.....	40
Figura 7. ELISA tipo sándwich.....	41
Figura 8. Distribución de pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.....	62
Figura 9. Tiempo de convalecencia por SARS-CoV-2 y resultados de los anticuerpos IgM e IgG.....	63
Figura 10. Comportamiento de los anticuerpos IgM de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.....	65
Figura 11. Comportamiento de los anticuerpos IgG en los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.....	69
Figura 12. Kit de <i>AESKULISA</i> SARS-CoV-2 IgM.....	93
Figura 13. Kit de <i>AESKULISA</i> SARS-CoV-2 IgG.....	93
Figura 14. Muestras de suero de pacientes convalecientes de SARS-CoV-2.....	93
Figura 15. Tampón de dilución de muestra para IgM e IgG.....	94
Figura 16. Muestras diluidas en el tampón de dilución para IgM e IgG.....	94
Figura 17. Solución de lavado de muestra para IgM e IgG.....	95
Figura 18. Lavador Automático de Microplacas Elisa.....	95
Figura 19. Calibradores (1UI/mL,10UI/mL, 30UI/mL, 100UI/mL) y controles.....	96
Figura 20. Muestras listas para incubación.....	96
Figura 21. Lavado de muestras con la solución de lavado para IgM e IgG.....	97
Figura 22. Adición del conjugado.....	97
Figura 23. Adición del sustrato (reacción coloreada azul).....	98

Figura 24. Agregado de la solución parada.....	98
Figura 25. Lector de microplacas BioTek Instruments Synergy MX.....	98
Figura 26. Se procedió a medir la densidad óptica a 450 nm en el Lector de microplacas BioTek.....	99

ABREVIATURAS

Ab	Anticuerpos totales
Ab 1	Anticuerpo primario
Ab 2	Anticuerpo secundario
ADE	Potenciación de la infección dependiente de anticuerpos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
AU/mL	Unidades Arbitrarias por Mililitro
CCL11	Quimiocina C-C ligando 11
CDC	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades
CLIA	Inmunoensayo quimioluminiscente
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
CXCL8	Ligando de quimiocina 8 con motivo C-X-C
DC-SIGN	Integrina No Integrante de Adhesión Celular 3 Específica para Células Dendríticas
DPP- 4	Dipeptidil peptidasa-4
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ELISA	Enzimoimmunoanálisis de adsorción
FcR	Receptor de fragmento cristalizable
FGF2 básico	Factor de crecimiento fibroblástico básico 2
GCSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
IgA	Inmunoglobulina A
IgM	Inmunoglobulina M
IgG	Inmunoglobulina G
IL	Interleucina
IL1B	Interleucina-1-beta
IL1RA	Interleucina 1 receptor antagonista
IL12p70	Interleucina 12 (forma p70)
IMC	Índice de masa corporal

IFN	Interferón
IP10	Interferón gamma inducible protein 10
L-SING	Integrina No Integrante de Adhesión Celular 3 Específica para Hígado y Ganglios Linfáticos
MCP1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
MERS	Síndrome respiratorio por coronavirus de Oriente Medio
MIP1	Macrófago inflamatorio proteína 1
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
pp1a	Proteína replicasa pp1a del virus
pp1ab	Proteína replicasa pp1ab del virus
qPCR	PCR cuantitativa en tiempo real
RT-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa
SARS	Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
TMPRSS2	Proteasa transmembrana, la serina 2
TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UI/mL	Unidades Internacionales por Mililitro

RESUMEN

Objetivo: La presente investigación tuvo como objetivo determinar el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 en el Cercado de Lima y determinar cómo estos anticuerpos varían en respuesta a la infección, considerando factores como la edad, el sexo, los antecedentes médicos y el tiempo de convalecencia. **Metodología:** Es un estudio observacional y analítico; prospectivo, de corte longitudinal, con un alcance descriptivo y un enfoque cuantitativo. Se recopilaron datos de 52 pacientes convalecientes que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión; donde se utilizó la técnica de ELISA indirecto para medir los niveles de IgM e IgG en suero en dos momentos diferentes: al inicio del estudio y después de un mes. **Resultados:** El estudio reveló que la mayoría de los pacientes convalecientes presentaban niveles significativos de IgG en ambas pruebas, pero los niveles de IgM tendían a disminuir con el tiempo. Se observaron diferencias significativas en la disminución de IgM en función del sexo y la edad, con una reducción más pronunciada en mujeres y grupos de edad más jóvenes. Además, se encontraron diferencias en la respuesta de IgM según los antecedentes médicos de los pacientes. Los niveles de IgG también mostraron una disminución significativa en el porcentaje de pacientes con niveles superiores a 100 UI/mL en la segunda prueba realizada después de un mes. **Conclusión:** El estudio concluye que la respuesta de los anticuerpos IgM disminuye con el tiempo en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2, siendo más marcada en el sexo femenino, grupos de edad más jóvenes y pacientes con ciertos antecedentes médicos. Además, la respuesta de IgG también disminuye con el tiempo. Estos hallazgos sugieren que la inmunidad podría disminuir en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 con el tiempo, lo que tiene implicaciones importantes para la inmunidad natural y las estrategias de vacunación.

Palabras clave: anticuerpos, IgM, IgG, convalecencia, SARS-CoV-2, ELISA.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the behaviour of IgM and IgG antibodies in patients convalescing from SARS-CoV-2 in Cercado de Lima and to determine how these antibodies vary in response to infection, considering factors such as age, sex, medical history and convalescence time. **Methodology:** This is an observational and analytical study; prospective, longitudinal, with a descriptive scope and a quantitative approach. Data were collected from 52 convalescent patients who met inclusion and exclusion criteria; where the indirect ELISA technique was used to measure IgM and IgG levels in serum at two different times: at the beginning of the study and after one month. **Results:** The study revealed that most convalescent patients had significant IgG levels in both tests, but IgM levels tended to decrease over time. Significant differences in IgM decline were observed according to sex and age, with a more pronounced decline in women and younger age groups. In addition, differences in IgM response were found according to patients' medical history. IgG levels also showed a significant decrease in the percentage of patients with levels above 100 IU/mL in the second test performed after one month. **Conclusion:** The study concludes that the IgM antibody response decreases over time in patients convalescing from SARS-CoV-2, being more marked in the female sex, younger age groups and patients with certain medical histories. In addition, the IgG response also declines over time. These findings suggest that immunity may decrease in convalescent SARS-CoV-2 patients over time, which has important implications for natural immunity and vaccination strategies.

Keywords: antibodies, IgM, IgG, convalescence, SARS-CoV-2, ELISA.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Planteamiento del problema

En el Perú para finales de octubre del año 2020, más del 2% de la población peruana se encontraba contagiada por SARS-CoV-2, dicha afección “COVID-19” se consideró una pandemia; donde fueron más de 904,911 personas contagiadas y 34,357 pacientes recuperados según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC), MINSA ¹.

La población sintomática con SARS-CoV-2 es aquella que manifiesta los síntomas de la afección, como: fiebre, pérdida del parcial del gusto o del olfato, cansancio, tos seca, malestar general, diarrea, dolor de cabeza, dolor o presión en el pecho, erupciones cutáneas, conjuntivitis, dificultad respiratoria, dolor de garganta. Esta población sintomática puede ser diagnosticadas eficientemente por las pruebas RT-PCR, prueba diagnóstica por imágenes o pruebas rápidas y serológicas.

Los pacientes convalecientes son aquellos que se han recuperado de una enfermedad y tienen anticuerpos neutralizantes generados por el sistema inmune y que estos se encuentran circulando en el plasma o suero de los individuos que lograron superar esta enfermedad incluso por más de 120 días posteriores a su alta ².

La prueba de inmunoglobulinas examina la concentración en sangre de diversas formas de anticuerpos. La IgM es el primer anticuerpo que crea el organismo por lo que en una infección vírica por SARS-CoV-2 da inicio a su producción regularmente dentro del 3er y 9no día, posteriormente activan al complemento a través de la vía clásica para la opsonización de las células afectadas por el agente viral ³. Por otro lado, según Kindt et al.⁴ la inmunoglobulina IgG representa la variedad más abundante de anticuerpos presentes en el cuerpo, dado que constituye aproximadamente un 80% de la totalidad de las inmunoglobulinas séricas. De manera general estas IgG protegen contra las infecciones ocasionadas por microorganismos ⁵. Es importante destacar que la IgG se genera en etapas posteriores, lo que podría no ser beneficioso para la persona, ya que, en el contexto

de una infección por COVID-19, un retraso en la activación de la respuesta de anticuerpos se vincula con un pronóstico negativo. Este retraso se debe a una generación deficiente de anticuerpos eficaces, consecuencia de la extenuación de las células T CD4+, lo que a su vez retrasa la reducción de la carga viral ³.

El ELISA es una técnica utilizada ampliamente en inmunología para identificar la existencia de antígenos o anticuerpos en una muestra biológica, donde uno de los componentes inmunológicos se inmoviliza esencialmente en una fase sólida, en los pocillos de placa ELISA. La enzima vinculada que suele ser peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina, desarrolla color cuando el sustrato es añadido, que puede cuantificarse con un espectrofotómetro conocido como lector de Elisa ⁶.

Es importante resaltar que se ejecutó una investigación relativo al diagnóstico de la COVID-19 utilizando el método de ELISA. En el cual se demostró una mayor especificidad en las investigaciones a nivel de muestra. Las proteínas de superficie y de nucleocápside aumentaron la especificidad y sensibilidad. Por consiguiente, la combinación de estas proteínas perfecciona la precisión diagnóstica, sin embargo, se necesitan más estudios para validar y verificar la importancia clínica ⁷.

A nivel mundial en países como China, Egipto, EE. UU, Alemania, Inglaterra, Portugal, Islandia, Venezuela, entre otros; existen estudios que demuestran una presencia del anticuerpo IgG en pacientes convalecientes por un promedio de 3 a 6 meses aproximadamente.

En el Perú no se han podido evidenciar estudios donde se evalúen anticuerpos IgM e IgG en pacientes convalecientes, o que se realice un monitoreo sabiendo que existían aproximadamente 34,357 pacientes recuperados y solo en Lima a finales de octubre del 2020 existían 904,911 casos positivos para COVID-19 diagnosticados a través de pruebas PCR y pruebas rápidas, reportado por el CDC del MINSA ¹.

La población peruana se guiaba en base a estudios desarrollados en otros países diferentes al nuestro, ya que no se ha evidenciado un monitoreo por parte del

estado para todos los grupos de personas que tuvieron esta enfermedad y se recuperaron. Al persistir con esta situación, surge el hecho de que algunas personas, debido a la falta de información, tienen la creencia de tener una forma de inmunidad adquirida al haber experimentado la enfermedad previamente. Esto llevaría a pensar que están protegidas contra la infección durante ese período. No obstante, es crucial destacar que haber sufrido la enfermedad no garantiza en todos los casos que no pueda producirse un posterior contagio por la misma enfermedad. Por ello con este trabajo de investigación se busca determinar el comportamiento de la IgM e IgG mediante el inmunoensayo ELISA indirecto en la etapa de la convalecencia de los pacientes, así mismo determinar su comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG según edad, sexo y antecedentes y así poder comprobar si es posible detectar la presencia de estas inmunoglobulinas después de varios meses de haber sido contagiados.

I.1.1. Formulación del problema de investigación:

- ¿Cuáles serán los valores de IgM e IgG en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 mediante el inmunoensayo ELISA indirecto procedentes del Cercado de Lima, en el periodo de abril a mayo del 2022?

I.2. Objetivos

I.2.1. Objetivo general

Determinar el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG mediante el inmunoensayo ELISA indirecto en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima.

I.2.2. Objetivos específicos

1. Determinar el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.
2. Describir el comportamiento de IgM e IgG según los antecedentes de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.
3. Describir el comportamiento de IgM e IgG según tiempo de convalecencia por SARS-CoV-2.
4. Comparar los valores de IgM e IgG de la primera y segunda determinación en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

I.3. Importancia y alcance de la investigación

El COVID-19 es una afección pandémica que ocasionó casi 15 millones de decesos en todo el mundo entre el 2020 y el 2021, así informó la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁸. El SARS-CoV-2 es un coronavirus de reciente aparición que causa la afección del COVID-19. La OMS ha clasificado esta epidemia como una emergencia de salud pública mundial. Actualmente, no se tiene información acerca de si los pacientes que superan la infección causada por el virus SARS-CoV-2 están total o parcialmente protegidos frente a futuras infecciones, así como la durabilidad de la inmunidad protectora. En respuesta a una infección, el sistema inmunitario genera anticuerpos específicos para las proteínas que la componen. Se ha informado de que los anticuerpos totales son los primeros marcadores detectables en sangre, seguidos de IgM e IgG, y que el tiempo medio de seroconversión se produce entre 15, 18 y 20 días después de la infección. En el Perú más de 900 mil personas se han sido contagiadas de las cuales más de 34 mil se ha recuperado desde marzo a octubre del 2020 ¹. Las cuales han sido diagnosticadas por pruebas rápidas y pruebas moleculares (PCR), teniendo en cuenta que las pruebas moleculares tienen alta especificas y alta sensibilidad, detectando al virus en las primeras fases; a diferencia de las pruebas rápidas detectan anticuerpos producidos frente al virus, teniendo limitaciones por la gran cantidad de resultados falsos positivos que generan.

La IgM es el anticuerpo inicial que el organismo crea para contrarrestar una nueva infección, se localiza sobre todo en la sangre y el líquido linfático. Por lo que en una infección por COVID-19 desde que el organismo reconoce al virus, los linfocitos B situados en las zonas extrafoliculares se activan inmediatamente, luego proliferan y se suelen diferenciarse a una velocidad alta para posteriormente producir oleadas de “linfocitos B plasmáticos” los cuales secretan inmensas cantidades de anticuerpos IgM ¹⁰. Sin embargo, las IgM como anticuerpos neutralizantes más eficientes ocupan un lugar por detrás de las IgG y las IgA ya que las IgM antes mencionadas son menos lábiles por su estructura pentamérica y elevado peso molecular ¹⁰.

La IgG por otra parte es un anticuerpo que se desarrolla en los primeros 5-15 días desde la aparición de los síntomas. Es necesario precisar que, en algunos casos, niveles elevados persistentes de IgG pueden estar asociados con enfermedades crónicas o autoinmunes, en el cual el sistema inmunológico puede estar en un estado de activación continua ^{5,11,12}. Se sabe que las IgG protegen contra las infecciones ocasionadas por microorganismos ⁵ sin embargo, estos anticuerpos IgG se generan en etapas posteriores, lo que podría no ser beneficioso para la persona, ya que la activación retrasada de la respuesta de anticuerpos se vincula con un pronóstico negativo ³.

En circunstancias habituales, las inmunoglobulinas IgM e IgG en los tejidos actuarían para inactivar a los virus al detener sus procesos proteicos infecciosos, específicamente, la proteína S. Esto resultaría en la prevención de la infección de las células y la interrupción del ciclo del virus, lo que finalmente llevaría a su eliminación ¹⁰. Sin embargo, existe un fenómeno llamado “empeoramiento de la enfermedad debido a anticuerpos” que se ha observado en casos graves de pacientes con COVID-19 conocido también como ADE por sus siglas en inglés. Esto sucede cuando los anticuerpos facilitan la entrada del virus en las células del huésped. En esta situación, los anticuerpos primero se adhieren al virus y luego se conectan con los receptores Fc de una IgG que están presentes en células del sistema inmunológico. De esta manera, los anticuerpos actúan como intermediarios en la entrada del virus en estas células. En resumen, la ADE (Antibody-Dependent Enhancement) promueve la captación celular de complejos virus-anticuerpo a través del receptor FcR y otros receptores, lo que facilita la infección viral y, como resultado, estimula las respuestas inflamatorias y la replicación continua del virus ¹³.

Existen diversos estudios a nivel mundial donde evalúan el comportamiento de la IgM e IgG en pacientes convalecientes, pero no se ha encontrado reportes de estudios realizados en Perú, donde se haga un monitoreo de estos pacientes convalecientes. En estos estudios indican la desaparición de la IgM en el primer mes después del contagio y un rango entre 3 a 6 meses de duración aproximada de los IgG en los pacientes convalecientes ^{14,15,16}.

Esta prueba de ELISA es cuantitativa, la dilución de la muestra (valoración de anticuerpos) produce una concentración relativa de anticuerpos. Las pruebas ELISA directas, indirectas y en sándwich detectan anticuerpos para lo cual se utilizan placas de microtitulación. En el ELISA indirecto, los pocillos de la placa se recubren con antígeno vírico, después se añade la muestra del paciente y los anticuerpos se adhieren a los antígenos fijados. A continuación, se añade un conjugado de una enzima (por ejemplo, peroxidasa) unida covalentemente a un anticuerpo que reconoce la inmunoglobulina capturada anteriormente. Un sustrato cromogénico reacciona con el conjugado enzimático para desarrollar color que puede medirse con un espectrofotómetro. El ELISA tipo sándwich es una variante del ELISA directo en la que los antígenos víricos se unen a los anticuerpos específicos del virus que ya se han adherido a la placa de microtitulación. Estas pruebas pueden valorar las concentraciones de anticuerpos diluyendo la muestra. Cada prueba tiene controles positivos y negativos para asegurar el rendimiento. La mayoría de los experimentos con anticuerpos COVID-19 han empleado antígenos recombinantes de la proteína viral S, como el dominio de unión al receptor (RBD) y la proteína N. Este método mejora la detección de anticuerpos ¹⁷. Este estudio es necesario para observar y evaluar el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG en pacientes convalecientes.

El estudio se pudo llevar a cabo a pesar de las circunstancias desafiantes debido a la pandemia en las que nos encontrábamos, se trabajó con pacientes convalecientes del Cercado de Lima los cuales fueron seleccionados para luego de recolectar sus datos en fichas, con la cual se obtuvo un registro de los posibles participantes del estudio. Además, las tomas de muestras, el procesamiento y el análisis correspondientes fue realizado en el laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Este estudio tiene beneficios para la población y para la salud peruana, debido a que se determinó el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG basándose en los últimos estudios del virus SARS-CoV-2; para posteriormente interpretar la presencia de ambas inmunoglobulinas en un organismo. Además, el estudio se

encuentra entre los lineamientos de investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y al ser esta una competencia del profesional Químico-Farmacéutico desempeña un papel activo en la promoción de la salud pública, ya que se encarga de llevar a cabo procedimientos que contribuyen a la prevención, detección, alivio y tratamiento de enfermedades.

I.4. Limitaciones de la investigación

Las limitaciones identificadas en el proceso de desarrollo del trabajo de investigación incluyen:

- Falta de información: debido a que el virus SARS-CoV-2 es relativamente nuevo y no había información ni investigaciones exhaustivas sobre este virus al comienzo de la pandemia. Esto dificultó la recopilación de datos y la revisión de la literatura existente para respaldar el estudio.
- Baja tasa de participación voluntaria: La pandemia ha creado miedo y ansiedad en la población, lo que ha provocado una disminución en la disposición de las personas a participar en la investigación. El miedo al contagio y las restricciones establecidas para evitar la propagación del virus limitaron el número de voluntarios dispuestos a participar en el estudio. Además, con el tiempo, algunos participantes pueden haber abandonado el estudio, lo que afecta la representatividad de resultados y el tamaño muestral.
- Una limitación significativa de este estudio es la falta de antecedentes que respalden el tamaño de muestra seleccionado. No se encontraron estudios previos que utilizaran las mismas unidades de análisis, lo que dificultó la justificación precisa del tamaño de muestra utilizado en esta investigación.
- Restricciones y limitaciones en el entorno de la investigación. Las acciones adoptadas con el fin de controlar la diseminación del virus, como los cierres y las restricciones de movimiento, dificultaron la realización de la

metodología planificada. Los espacios de investigación y los laboratorios tuvieron acceso cerrado o restringido, lo que afectó la capacidad de realizar ciertas actividades.

Estas limitaciones pueden haber afectado la disponibilidad de datos y la generalización de los resultados del estudio. Es importante tener en cuenta estas limitaciones al interpretar los resultados y considerar posibles direcciones para futuras investigaciones.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. Marco teórico

La COVID-19 es una enfermedad considerada pandemia que ha traído casi 15 millones de muertos a nivel global ⁸. El SARS-CoV-2, denominado como coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2, el cual pertenece a la familia de los coronavirus y resalta debido a su elevada capacidad de contagio. Este agente es el responsable de la afección conocida como COVID-19. La OMS catalogó este brote como una emergencia de salud pública de gran trascendencia a nivel global a partir de finales de enero de 2020.

En el Perú, la cifra de personas contagiadas asciende a casi un millón, con una cantidad de recuperados que supera los 34 mil desde marzo hasta octubre de 2020 ¹. Estas personas han sido diagnosticadas por pruebas rápidas y pruebas moleculares (PCR), teniendo en cuenta que las pruebas moleculares tienen alta específicas y alta sensibilidad, detectando al virus en las primeras fases; a diferencia de las pruebas rápidas detectan anticuerpos producidos frente al virus, teniendo limitaciones por la gran cantidad de resultados falsos positivos que generan ⁹.

Actualmente, no se puede afirmar con certeza la duración de la inmunidad protectora en individuos rehabilitados de la infección por SARS-CoV-2 y han producido anticuerpos IgG. El sistema inmunológico responde a la infección produciendo anticuerpos específicos dirigidos contra las proteínas del virus. Se ha observado que los primeros indicadores detectables en la sangre son los anticuerpos totales, seguidos por IgM e IgG, con un tiempo promedio de conversión evidente entre 15, 18 y 20 días posterior a la exposición.

La IgM es un tipo de anticuerpo presente fundamentalmente en el líquido linfático y la sangre. Este IgM es el anticuerpo primario desarrollado por el organismo, sin embargo, Un resultado positivo de IgM para el SARS-CoV-2 no necesariamente refiere una infección aguda o reciente, ya que los niveles de IgM pueden

mantenerse durante un extenso período de tiempo sin que se detecte la presencia activa del virus. Además, la IgG es otro tipo de anticuerpo encontrado en pacientes, y su presencia no necesariamente confirma que la infección haya sido superada, pero sí puede sugerir que la respuesta inmunitaria está en curso ¹⁸.

Existen diversos estudios a nivel mundial donde evalúan el comportamiento de la IgM y IgG en pacientes convalecientes, pero no se ha encontrado reportes de estudios realizados en Perú, donde se haga un monitoreo de estos pacientes convalecientes. En estos estudios indican la desaparición de la IgM en el primer mes después del contagio y un rango entre 3 a 6 meses de duración aproximada de los IgG en los pacientes convalecientes ^{14,15,16}.

Las pruebas de anticuerpos en suero están cobrando importancia como herramienta de diagnóstico primordial para los pacientes con COVID-19. El inmunoensayo de ELISA indirecto es altamente sensible y específico que permite la detección de anticuerpos frente a SARS-CoV-2, siendo capaz de determinar la presencia de anticuerpos a concentraciones extremadamente bajas. Siendo esta prueba la más adecuada para poder ejecutar investigaciones que posibiliten analizar de forma eficaz la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2.

II.2. Antecedentes del estudio

A nivel Internacional

Baoqing et al. ¹² (2020), ejecutaron una investigación en Beijing con el objetivo de “Investigar las respuestas IgM e IgG contra la nucleocápside (N) y la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2 tras el inicio de la sintomatología en individuos ingresados y no ingresados en (UCI)”. Como metodología se presentaron 38 individuos con COVID-19 de los cuales se recogieron 130 muestras de sangre. Los niveles de IgM e IgG específicos de las proteínas N y S se identificaron por medio de ELISA y se recogieron una serie de muestras sanguíneas de individuos afectados en el transcurso de la enfermedad. Se obtuvo como resultados que las

IgM e IgG específicas de N y S (N-IgM, N-IgG, S-IgM, S-IgG) en personas no ingresadas en la UCI se incrementaron tras el inicio de la sintomatología. Por otro lado, la N-IgM y la S-IgM en algunos pacientes no ingresados en la UCI aumentaron en las semanas 2 y 3. La IgG-S fue significativamente mayor en los pacientes no ingresados en UCI. Por el contrario, la N-IgG fue sustancialmente mayor en los pacientes de la UCI que en los que no estaban en ella. Se concluye que las IgM e IgG específicas de N y S aumentaron gradualmente tras el inicio de los síntomas y pueden utilizarse para la detección del SARS-CoV-2. El aumento de S-IgG se correlacionó positivamente con la disminución del PCR en los pacientes no ingresados en la UCI.

Gudbjartsson et al.¹⁴ (2020), llevaron a cabo un estudio en Islandia, el objetivo fue “medir la respuesta inmunitaria humoral del SARS-CoV-2”, donde midieron los anticuerpos en muestras de suero de 1797 individuos que habían superado la infección causada por el virus SARS-CoV-2 hasta 4 meses después del diagnóstico; 1107 de las 1215 analizadas (91,1%) fueron seropositivas; los títulos de anticuerpos antivirales medidos mediante dos ensayos de paninmunoglobina (pan-Ig) aumentaron durante 2 meses posteriores luego del diagnóstico y se sostuvieron en una meseta durante el resto del estudio. Donde llegaron a la conclusión de que los anticuerpos antivirales contra el SARS-CoV-2 no disminuyeron durante un periodo de cuatro meses tras el diagnóstico.

Bölke et al.¹⁵ (2020), en Düsseldorf, realizaron una investigación con el objetivo de “evaluar anticuerpos IgA e IgG contra el SARS-CoV-2 en muestras de plasma obtenidas de 151 donantes convalecientes”. En el marco metodológico se midieron los títulos de anticuerpos de proteína de pico anti-SARS-CoV-2 utilizando el método de ELISA. Se encontró en los resultados que los niveles de IgA permanecieron altos hasta 50 a 60 posteriores al inicio de los síntomas y que los niveles de IgG permanecieron elevados, con solo una ligera disminución, a los 120 días después del inicio de los síntomas. Se hace mención en las conclusiones que se requiere de más datos sobre la cinética de los anticuerpos para el SARS-CoV-2 procedentes de diferentes grupos de investigación para comprender la respuesta de los anticuerpos humanos contra esta enfermedad.

Seow et al.¹⁶ (2020), en Londres, ejecutaron un estudio que consideró como objetivo el “analizar mediante ELISA las respuestas inmunológicas de más de 90 pacientes de COVID-19”. Se hace mención en la metodología que se usó muestras secuenciales de suero recogidas hasta 94 días luego del comienzo de la sintomatología. Los resultados revelan que tres semanas después del inicio de los síntomas, los anticuerpos específicos contra el virus alcanzan su pico máximo. El 60% de los pacientes de COVID-19 tuvieron una respuesta de anticuerpos "potente", pero sólo el 17% la mantuvo tres meses después. Los niveles de anticuerpos se redujeron 23 veces. Como conclusión se puede afirmar que las personas con COVID-19 grave tenían anticuerpos mayores y más duraderos. Algunos casos moderados no tenían anticuerpos al cabo de tres meses.

Lumley et al.¹⁹ (2020), en la ciudad de Oxford; llevaron adelante un estudio con el objetivo de “analizar la duración dinámica de los determinantes de las repuestas de anticuerpos del SARS-CoV-2” en 3217 trabajadores de la salud de la ciudad de en Oxford”; en la parte metodológica presentaron 6 meses de datos de su estudio de seroprevalencia longitudinal, donde obtuvieron mediciones en serie de anticuerpos IgG contra la nucleocápside del SARS-CoV-2. Buscaron asociaciones con la edad, el sexo, la etnia, los síntomas previos y los resultados de la PCR; obteniendo variación entre individuos donde los títulos máximos de IgG observados más altos se asociaron con vidas medias de anticuerpos estimadas más largas. Los resultados afirman que el aumento de edad, el origen étnico asiático y los síntomas se vincularon de forma independiente con niveles máximos de anticuerpos más altos, y el aumento de la edad y una prueba de PCR positiva realizada para los síntomas con vidas medias de anticuerpos más largas. Entonces, se determinó que los títulos de IgG anti-nucleocápside de SARS-CoV-2 medidos en serie demuestran que los niveles se reducen a la mitad en 85 días. A partir de un resultado máximo, los anticuerpos detectables duran una media de 137 días. Se concluyó que los niveles descienden más rápidamente en los adultos más jóvenes y después de una infección asintomática.

Ibarrondo et al.²⁰ (2020), en Los Ángeles, realizaron un estudio en donde se planteó como objetivo “evaluar a personas que se habían recuperado de COVID-

19". Para lo cual se realizaron análisis de muestras sanguíneas utilizando una prueba ELISA para detectar anticuerpos IgG específicos del dominio de unión al receptor de pico del virus SARS-CoV-2. Los resultados obtenidos plantean preocupaciones sobre el tiempo de prolongación de la inmunidad humoral en individuos con formas ligeras de la enfermedad, los cuales representan el mayor porcentaje de los casos de COVID-19. Se considera como conclusión que estos hallazgos sugieren que la extrapolación más allá de un tiempo de observación de 90 días aprox. el cual puede resultar difícil debido a la posible desaceleración en la disminución de los niveles de anticuerpos.

Lusignan et al. ²¹ (2020), ejecutaron un estudio en Oxford para el cual se tuvo como objetivo "identificar los factores de riesgo demográficos y clínicos para dar positivo en las pruebas del (SARS-CoV-2)". Como resultados se informa que las probabilidades que la prueba arrojara positivo eran superiores en los hombres (18,4%) que en las mujeres (13,3%). Por otro lado, las probabilidades ajustadas de una prueba positiva eran superiores en individuos de raza negra en contraste a individuos caucásicos (62,1%); Las personas habitantes de zonas rurales obtuvieron (26,2%) en contraste con personas habitantes del área urbana (5,6%); Por otro lado. Los individuos con enfermedad renal crónica tienen mayores probabilidades de dar positivo en el análisis ajustado. Se concluye que un resultado positivo de la prueba del SARS-CoV-2 se vincula a factores de riesgo semejantes a los percibidos para los resultados severos de COVID-19 en establecimientos clínicos. Se proporciona pruebas de posibles pruebas positivas asociados a factores sociodemográficos, la etnia y la densidad poblacional.

Popkin et al. ²² (2020), realizaron una revisión sistemática de las vías mecánicas para COVID-19 e individuos con obesidad, la cual fue ejecutada en Washington. Cuyo objetivo fue "Realizar una metanálisis sobre la relación entre las personas con obesidad y la COVID-19 en todo el espectro, desde el riesgo hasta la mortalidad". Para la metodología se utilizaron 75 estudios de las vías del mecanismo de la infección del COVID-19 y los pacientes con obesidad. Los resultados informan que los análisis agrupados de los individuos con obesidad tenían un riesgo más elevado de padecer por COVID -19 positivo. Se concluye que los individuos que padecen

de obesidad están vinculados con elevados aumentos en la mortalidad y morbilidad por COVID-19.

Deeks et al. ²³ (2020), ejecutaron una investigación en Beijing con el objetivo de “Evaluar la exactitud diagnóstica de pruebas de anticuerpos para determinar infección actual y previa por SARS-CoV-2 y la precisión de las pruebas de anticuerpos para su uso en encuestas de seroprevalencia”. En cuanto a la metodología se ejecutó una revisión electrónica en el registro del Cochrane COVID-19 y en la base de datos de la Universidad de Berna. Se incorporaron investigaciones de exactitud de pruebas de variados diseños que evalúan pruebas de anticuerpos. También se incorporaron estudios de pacientes con o sin infección del virus SARS-CoV-2. Los resultados informan que sólo el 2% de los pacientes que no tenían COVID-19 presentaron resultados falsos positivos. El análisis informó que las pruebas de anticuerpos no son suficientemente sensibles como para ejercer un papel crucial en el diagnóstico de COVID-19 durante la primera semana de sintomatología. A pesar de la falta de pruebas más allá de los primeros 35 días tras el inicio de los síntomas, es probable que estas pruebas sirvan para identificar infecciones previas si se administran 15 días después de la aparición de la sintomatología. Se llega a la conclusión de que, durante la primera semana desde el inicio de los síntomas, las pruebas de anticuerpos muestran una sensibilidad considerablemente baja, lo cual limita su utilidad como método principal para diagnosticar la enfermedad de COVID-19.

Apicella et al. ²⁴ (2019) ejecutaron un estudio en Pisa con el objetivo “Proporcionar una evaluación sistemática de los posibles factores pronósticos en pacientes con diabetes con COVID-19”. Donde se recopiló estudios sobre casos pacientes con COVID-19 y otras comorbilidades. Resultando que los pacientes con COVID-19 con diabetes tienen un peor pronóstico, muy probablemente por el efecto concurrente de múltiples factores. Concluyendo que el mal pronóstico de los pacientes con COVID-19 es probablemente atribuible a la naturaleza sindrómica de la diabetes, ya que agentes como la edad avanzada, la presencia comorbilidades y la hiperglucemia como la hipertensión, obesidad y las patologías cardiovasculares colaboran a elevar el riesgo.

Zhang et al. ²⁵ (2020), en la investigación realizada en Nanjing, se tuvo como principal objetivo “Medir los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, incluidas IgM e IgG”. La metodología se realizó mediante dos ensayos de ELISA en plasma de seis donantes convalecientes que se recuperaron de la enfermedad por COVID-19. Las muestras de plasma se recolectaron en momentos que variaron de 29 a 46 días después del inicio de los síntomas y de 13 a 27 días después de su alta. Se evidenció en los resultados que el IgM fue débilmente reactivo para todos los donantes excepto uno de ellos, y el ensayo ELISA de IgG también fue positivo para los seis donantes que tenían muestras de plasma reactivo IgM. Se concluye que los hallazgos serológicos en plasma de pacientes convalecientes recuperados pueden ayudar a facilitar la comprensión de la transmisión del SARS-CoV-2 y establecer el protocolo de cribado de donantes de plasma en el brote COVID-19.

Bin et al. ²⁶ (2020) ejecutaron una investigación en Zhejiang, la cual tuvo como objetivo “Detectar anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG contra el SARS-CoV-2 y describir la dinámica de los anticuerpos durante la infección”. Donde se recolectaron sueros de 80 pacientes con enfermedad por COVID-19 confirmada por PCR. Resultando que las tasas de seroconversión para Ab, IgM e IgG fueron del 98,8%, 93,8% y 93,8%, respectivamente. El primer marcador serológico detectable fue Ab, seguido de IgM e IgG, con una mediana de tiempo de seroconversión de 15, 18 y 20 días posteriores a la exposición (dpe) o 9, 10 y 12 días luego de inicio (dpo), respectivamente. La media de anticuerpos se elevó velozmente a partir del día 6 y estuvieron acompañados de una disminución en la carga viral. Para los pacientes en la etapa temprana de la enfermedad (0 a 7 días), Ab mostró la mayor sensibilidad (64,1%) en comparación con IgM e IgG (33,3% para ambos). Las sensibilidades de Ab, IgM e IgG aumentaron al 100%, 96,7% y 93,3%, respectivamente, 2 semanas después. Cuando se detectó el mismo tipo de anticuerpo, no se observaron diferencias significativas entre los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas y otras formas de inmunoensayos. Concluyendo que durante la infección por SARS-CoV-2 se induce una respuesta aguda típica de anticuerpos. Las pruebas serológicas proporcionan un complemento importante a las pruebas de ARN en las últimas etapas de la

enfermedad para el diagnóstico patógeno específico e información útil para evaluar el estado de inmunidad adaptado de los pacientes.

Zhao et al. ²⁷ (2020) en Shenzhen, realizaron un estudio cuyo objetivo “Evaluar la respuesta de anticuerpos al SARS-CoV-2 en individuos infectados”. La metodología manifiesta que se consideraron 173 pacientes con infección por SARS-CoV-2. Se analizaron muestras seriadas de plasma recogidas durante la hospitalización para identificación de anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG. Se analizó la dinámica de los anticuerpos con la evolución de la enfermedad. Se evidencian en los resultados que los anticuerpos IgM e IgG en pacientes con SARS-CoV-2 eran inferiores al 40% en la primera semana tras la infección y aumentaron hasta el 100,0% (Ab), 94,3% (IgM) y 79,8% (IgG) a las 2 semanas. Sin embargo, la detección de ARN disminuyó del 66,7% antes del día 7 al 45,5% a lo largo de los días 15-39. Como conclusión se hace énfasis en que la respuesta inmediata de anticuerpos de los pacientes con SARS-CoV-2 fue comparable a la de otras infecciones víricas. Los análisis de anticuerpos pueden ayudar al diagnóstico precoz y que los anticuerpos totales son más sensibles que las IgM y las IgG para identificar la infección.

Okba et al. ²⁸ (2020) realizaron una investigación en Rotterdam la cual tuvo como objetivo “Desarrollar un ensayo serológico para la detección de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2, específicos de la proteína de pico y específicos de la nucleocápsida”. Para la metodología se trabajó con muestras de suero de individuos con SARS-CoV-2 confirmadas por PCR, donde probaron con varios antígenos en diferentes ELISA comerciales e internos. Los resultados demostraron que la mayoría de contagiados confirmados por PCR se seroconvirtieron 14 días luego del inicio de la afección. Se concluye que en general, los ensayos validados mencionados pueden ser fundamentales para la detección de anticuerpos específicos para estudios de diagnóstico, seroepidemiológicos y evaluación de vacunas.

Xiao et al. ²⁹ (2020) se ejecutó una investigación en Shanghai donde el objetivo principal fue “Analizar el perfil de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2”. Para lo cual en la metodología se analizó IgM e IgG mediante inmunoensayo CLIA.

Sus resultados sugirieron que el perfil de anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2 eran afines a los del SARS-CoV. El alto nivel detectable y continuo de IgM indicó la fase aguda de la infección. Además, las IgM duran más de un mes, lo que indica la replicación prolongada del virus en personas con SARS-CoV-2. IgG respondió más tarde que IgM y persistió alto en nuestro estudio, lo que sugiere la reacción inmune humoral para defender al organismo del SARS-CoV-2. Se concluyó que la IgM sérica contra el SARS-COV-2 dura más de un mes, lo cual quiere decir que la replicación prolongada del virus en pacientes infectados.

Guo et al. ³⁰ (2020) en Beijing ejecutaron una investigación en el cual se consideró como objetivo “Describir la cinética temporal de varios anticuerpos producidos contra SARS-CoV-2 y evaluar el potencial de las pruebas de anticuerpos para diagnosticar COVID-19”. Para la metodología se utilizó ELISA sobre la proteína de la nucleocápside viral recombinante. Por otro lado, los resultados informan que los anticuerpos IgM e IgA se descubrieron 5 días posteriores al inicio de la sintomatología, mientras que los IgG se detectaron 14 días posteriores del comienzo de la sintomatología, con un promedio de positividad de 85,4%, 92,7% y 77,9%, según corresponda. La positividad de los anticuerpos IgM fue del 75,6% en los casos verificados y del 93,1% en los casos probables. Después de 5,5 días del inicio de la enfermedad, IgM ELISA supera a qPCR. En contraste con una sola prueba qPCR (51,9%), la combinación de la prueba ELISA IgM con la PCR para cada paciente aumenta la tasa de detección positiva al 98,6%. Se concluye que las pruebas serológicas víricas constituyen un medio eficaz de diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. La tasa de positivos y la varianza de títulos de IgG son superiores a las de IgM en COVID-19.

Liu et al. ³¹ (2020) ejecutaron un estudio en Wuhan, el cual tuvo como objetivo “Analizar el IgG en pacientes recuperados durante un período de seguimiento. Para la metodología se requirió la prueba de RT-PCR. Los anticuerpos IgM e IgG se detectaron mediante métodos de inmunización coloidal. En este análisis solo incluyeron pacientes curados. Estudiaron a 484 pacientes con IgG positiva, el período mínimo desde el inicio hasta la detección de IgG fue de 10 días y el período máximo de 100 días. Los resultados muestran que mientras tanto, el 18% de estos

pacientes tuvieron resultados de IgG negativos, y esto fue confirmado por más de dos pruebas de IgG en 37 pacientes. Por lo tanto, se concluye que infirieron en comparación con los pacientes con IgG positiva, aquellos con IgG negativa podrían tener una infección por COVID-19 relativamente leve, y el leve impacto en su sistema inmunológico conduce a un mayor nivel de linfocitos e IgG negativa durante el período de seguimiento.

Carías et al.³² (2022) en Guatemala ejecutaron un estudio en el cual plantearon el objetivo “Determinar la acción de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 pre y posvacunación en empleados de una clínica oncológica”. Para lo cual se midieron los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 en 171 pacientes antes de la vacunación. Después de la segunda dosis, se evaluó la manifestación de IgG contra el SARS-CoV-2 en 60 individuos. Los resultados destacan que antes de la vacunación, se encontraron anticuerpos IgG en el 18,71% de los participantes. Sin embargo, después de la vacunación, todos los participantes mostraron la presencia de anticuerpos IgG. Estos hallazgos indican que el estudio de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 fue efectivo para detectar trabajadores de salud asintomáticos. Además, un porcentaje significativo de los participantes que habían sido diagnosticados previamente con COVID-19 presentaron anticuerpos. Finalmente, se observó que el 100% de los participantes desarrollaron anticuerpos IgG después de la vacunación.

Zuanich et al.³³ (2023), en Buenos Aires, realizaron una investigación que tuvo como objetivo “Estudiar la aparición de anticuerpos IgG/IgM anti SARS-CoV-2, respuesta y duración”. El estudio se ejecutó en 55 pacientes y se buscó relacionar los resultados con distintos parámetros tanto demográficos como clínicos. Los resultados informan que, en pacientes la IgG fue localizable durante 6 meses; IgM fue negativo en el 90,9% de los hospitalizados. Se observa un nivel mayor de IgM en los hospitalizados mayores 56 años. En individuos que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se observa un aumento en la respuesta de IgM. Por otro lado, se encontró que los pacientes inmunocomprometidos presentan niveles más bajos de IgM, mientras que aquellos con enfermedad pulmonar intersticial difusa muestran niveles más reducidos de IgG. Se concluye que, dentro del grupo

de pacientes analizados, no encontraron divergencias relevantes en la magnitud de la respuesta humoral entre los que demandaron cuidados especializados, asistencia respiratoria mecánica y los que perecieron, en comparación con aquellos que tuvieron un curso clínico menos grave.

A nivel nacional

Anquise ³⁴ (2022), en Tacna, realizó una investigación sobre prevalencia del COVID-19 en el centro de salud La Esperanza; el estudio tuvo como finalidad determinar la incidencia del COVID-19. La parte metodológica refiere que se consideró el historial clínico y ficha de datos de los pacientes para obtener los datos requeridos: condiciones clínicas, características socio demográficas y fármacos requeridos en el proceso. Además, se observó que el mayor número de pacientes positivos correspondió a 912 individuos de edades comprendidas entre los 30 y 59 años, lo que representa el 55,8% del total. Así mismo, se encontró que 853 personas, equivalentes al 52,2%, eran de sexo femenino. En cuanto a las conclusiones, se destaca que la prevalencia del COVID-19 fue del 8,48%. Es importante mencionar que el mes de febrero registró la cifra más alta con un 26,2%, mientras que el mes de diciembre tuvo el valor más bajo con un 1,83%.

Murayari et al. ³⁵ (2021) realizaron una investigación en Iquitos; en la cual se tuvo como objetivo el “Determinar la prevalencia del antígeno SARS-CoV-2 en pacientes”. Participaron 4551 individuos del hospital III, los cuales se sometieron a la prueba rápida antigénica para el diagnóstico de SARS-CoV-2. La investigación encontró que el SARS-CoV-2 era prevalente en la población con una tasa de 7,87%. Había un total de 124 (34,64%) personas en el estudio que tenían entre 31 y 40 años. Del total de casos, 187 eran mujeres (52,23%), mientras que los varones sólo representaban 171 (47,77%). Los pacientes de barrios urbanos económicamente desfavorecidos constituían un número desproporcionado de casos (159, es decir, el 44,41% del total). La investigación llega a la conclusión de que las pruebas antigénicas desempeñan un papel importante en el diagnóstico temprano, ya que permiten identificar la presencia del virus en las primeras etapas

sintomáticas, específicamente durante la primera semana. Esto resulta crucial al brindar una atención pertinente y prever el contagio de la enfermedad a otros individuos.

Becerra et al. ³⁶ (2020) en su investigación que tiene lugar en Utcubamba se buscó “Determinar el perfil clínico y epidemiológico en pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Apoyo I Santiago Apóstol”. Para lo cual se analizó a un total de 312 pacientes y se extrajo una muestra de 173 pacientes: los varones constituyeron 102 casos (59,0%); las mujeres, 71 casos (41%); la edad media fue de 44,7 años; y la ciudad de Bagua Grande fue el lugar de procedencia más común (162 casos; 93,6%). Los resultados muestran que en cuanto al perfil clínico, 7 personas tenían diabetes mellitus, lo que representa el 4,1%; 6 personas tenían enfermedades cardiovasculares, lo que representa el 3,5%; 75 personas tenían malestar general, lo que representa el 43,4%; 66 personas tenían fiebre, lo que representa el 38,2%; 56 personas tenían tos, lo que representa el 32,4%; 50 personas tenían cefaleas, lo que representa el 28,9%; y 34 personas tenían disnea, lo que representa el 19,7%. Se puede concluir que el perfil clínico y epidemiológico de los atendidos con COVID-19 muestra una elevada prevalencia en hombres de 44,7 años en promedio. La ciudad de Bagua Grande fue el lugar de procedencia más afectado. Entre las comorbilidades más comunes, se encontró que la Diabetes Mellitus era la más prevalente. En cuanto a la sintomatología, se observó que los más comunes fueron fiebre, malestar general y tos. Los principales resultados de clínicos mostraron un aumento en la PCR, leucocitosis y linfopenia.

II.3. Bases teóricas

II.3.1. COVID-19

El SARS-CoV-2 produce una enfermedad aguda con malestares respiratorios, esta infección se conoce como COVID-19, un nuevo tipo de enfermedad por Coronavirus. A diferencia de los virus que causan el SARS y el MERS, esta nueva cepa no provoca síndrome respiratorio agudo grave. También es distinta del virus estacional común en EE.UU., el Coronavirus ³⁷.

Este reciente virus es responsable de una enfermedad respiratoria de alto riesgo y fue identificado inicialmente en Wuhan. Desde entonces, se han registrado miles de casos de COVID-19 y su incidencia ha ido aumentando en varios países ³⁸.

II.3.1.1. Agente etiológico: SARS-CoV-2

Los coronavirus son un conjunto vírico que contienen una cadena de ARN de sentido positivo, con una longitud de aproximadamente 30 kb. Su envoltura viral presenta de manera distintiva una corona ya que este agente presenta "espigas" de glucoproteína ³⁹. Dentro de la familia de los coronavirus, se encuentran varios miembros destacados, como él (SARS-CoV), el (MERS-CoV) y el SARS-CoV-2 ^{40,41}. En 5' dos tercios de la información genética del SARS-CoV-2 se codifican las pp1a y pp1ab llamadas poliproteínas replicasa estas contienen 16 proteínas no estructurales entre las cuales se encuentran la ARN polimerasa dependiente de ARN y 2 proteasas víricas la 3C y la papaína. El tercio final del genoma del SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus de tipo β , contiene información genética para la síntesis de cuatro proteínas estructurales fundamentales, además de un grupo de proteínas accesorias que interceden en la respuesta innata del individuo ^{42,43}.

Las proteínas estructurales son las siguientes: ⁴⁴

- **Glicoproteínas de espiga (S):** Son las estructuras más prominentes y de mayor tamaño en el virus, y cumplen un rol esencial en la capacidad de este para ingresar a las células huésped.

- **Proteínas de envoltura pequeña (E):** Se encuentran en el virus en cifras limitadas, además es probable que cumplan la función de canales iónicos. Cabe resaltar que no son esenciales para la replicación viral, sin embargo, desempeñan un papel crucial en la patogénesis del virus.
- **Proteínas de membrana (M):** Están más prevalentemente en virus y desempeñan un rol fundamental en la curvatura de la membrana viral, así como en la conexión a la nucleocápside. Son responsables de mantener la forma y la integridad estructural del virus.
- **Proteínas de la nucleocápside (N):** Estas proteínas suelen adherirse al código genético viral además ayudan a garantizar la conservación del ARN en una conformación “beads-on-a-string”.

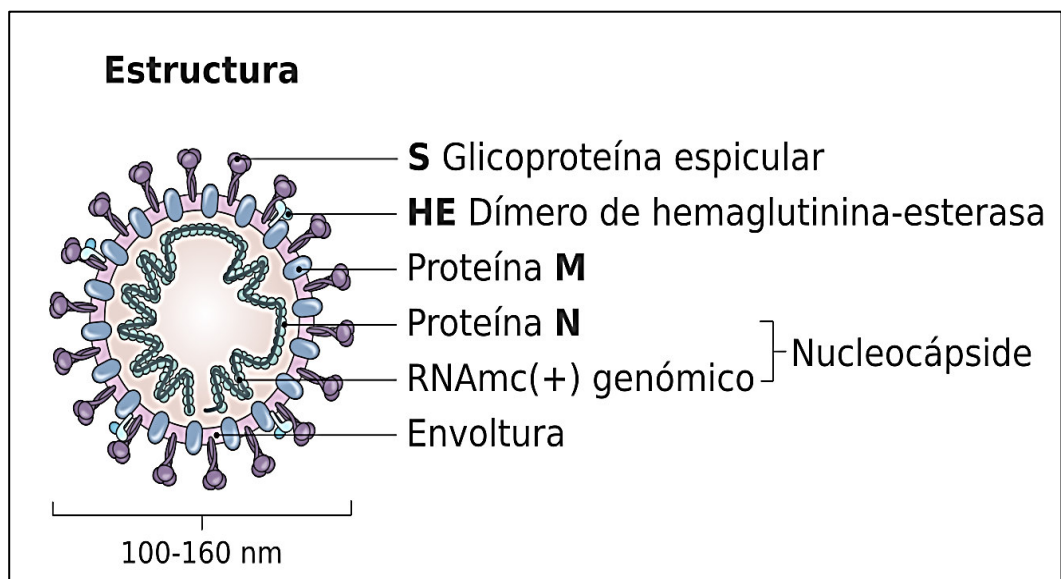


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2

Fuente: López I.; 2020 ⁴⁵

II.3.1.2. Manifestaciones clínicas

El tiempo de incubación más comúnmente observado varía entre 4 y 6 días. La gran mayoría, alrededor del 95%, de los casos sintomáticos han presentado síntomas a los 12 días, aunque en algunos casos este período puede extenderse hasta 14 días. La enfermedad por COVID-19 se caracteriza principalmente como una infección

respiratoria aguda, aunque también puede presentarse de forma asintomática o con síntomas leves. Entre la sintomatología más común en individuos internados al comienzo de la afección se encuentran fatiga, tos seca y fiebre. Alrededor de un tercio de los pacientes experimentaron dificultad respiratoria, generalmente después de 5 días desde el inicio de los síntomas. Otros síntomas poco comunes son el dolor de cabeza, mialgia, mareos, diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Además, es común que se presente una pérdida repentina del sentido del olfato ³⁸.

En general los signos clínicos de COVID-19 observados en infantes son menos graves que los observados en adultos. Se ha observado que los recién nacidos presentan una versión menos agresiva de la afección. El número de casos documentados de COVID-19 en recién nacidos es bastante bajo ⁴⁶.

Por otro lado, se ha observado que los marcadores inflamatorios elevados son menos comunes en esta población y la linfopenia es menos frecuente. Además, se han registrado una menor cantidad de casos de neumonía grave y las muertes en niños a causa de esta enfermedad han sido extremadamente infrecuentes. Se ha observado que en algunos niños con enfermedad por coronavirus se ha descrito casos de enfermedad de Kawasaki, especialmente en su forma incompleta y atípica. En mujeres embarazadas infectadas, en la mayoría de los casos los resultados tanto para el feto como para el recién nacido han sido favorables. Aunque los datos actuales indican que la transmisión vertical es posible durante el tercer trimestre del embarazo, es poco común. Se requieren más estudios para evaluar las tasas de transmisión vertical en las etapas tempranas del embarazo, así como los posibles riesgos de morbilidad y mortalidad fetal asociados ³⁸.

Los casos leves se curan en dos semanas. Después de una semana, pueden aparecer síntomas graves como la hipoxemia. Estos casos pueden recuperarse en 3-6 semanas, pero las complicaciones graves pueden causar la muerte en 2-8 semanas. Algunas personas informan de síntomas que duran más tiempo como síntomas digestivos, respiratorios y sistémicos como malestar general, fiebre, mialgia, dolor de cabeza, dificultad respiratoria, tos y diarrea ⁴⁷.

II.3.1.3. Ciclo de vida del SARS-CoV-2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un receptor presente en diferentes células del cuerpo. La ECA2 desempeña un rol crucial al unirse a la proteína S viral, siendo encargado del ingreso del virus en las células del huésped humano ⁴³. La proteína S del SARS-CoV-2 se fracciona en 2 componentes llamadas S1 y S2 mediante una enzima extracelular. Mientras que la parte S1 se conecta al receptor ECA2, la parte S2 se fragmenta más y es activada por la enzima TMPRSS2, presente en la superficie de las células del huésped. Estas acciones en conjunto conducen a la fusión de la membrana viral del huésped y la liberación del material genético de ARN viral en el citoplasma de la célula del huésped. El virus utiliza la maquinaria de traducción del huésped para producir las proteínas esenciales del virus y las proteasas. Las enzimas rompen las poliproteínas en proteínas efectoras no estructurales. La ARN polimerasa dependiente de ARN sintetiza una cadena de ARN negativa completa ^{45,48}, formando el complejo de replicación viral. Esta cadena de ARN negativo replica el genoma de ARN viral para proporcionar plantillas de ARN subgenómico para la producción de proteínas estructurales y accesorias. El aparato de Golgi ensambla nuevos viriones a partir de proteínas recién sintetizadas del retículo endoplásmico. La exocitosis libera viriones maduros de SARS-CoV-2 al medio ambiente, reiniciando el ciclo de infección ³⁹.

II.3.1.4. Transmisión

Las investigaciones epidemiológicas sugieren que las partículas liberadas durante el contacto al hablar, estornudar o toser son el método de contagio habitual. Los encuentros breves con contactos asintomáticos rara vez provocan la transmisión. El contacto superficial también puede propagar la infección. Los aerosoles pueden propagar potencialmente la enfermedad, aunque esto es poco frecuente fuera de los laboratorios. La aerolización de la tos o el ácido nucleico en el aire no sugieren que las partículas diminutas suspendidas en el aire sean contagiosas. Sin conocer la dosis infecciosa mínima, la diseminación del SARS-CoV-2 a través de superficies inertes es complicada de evaluar clínicamente. La carga vírica es mayor en superficies impermeables que en superficies permeables. Se han encontrado virus

en superficies impermeables entre tres y cuatro días después de la inoculación. Las habitaciones de los hospitales presentan contaminación vírica. Después de 48-72 horas, se espera que los niveles de virus en las superficies disminuyan drásticamente. Aunque la identificación del virus en superficies reafirma la posibilidad de contagio por medio de fómites (manijas, utensilios de cocina y ropa infectada por el SARS-CoV-2). La concentración de partículas virales en el tracto superior respiratorio muestra el nivel más alto cuando empieza la sintomatología, mientras que la diseminación de las partículas virales empieza alrededor de 2 a 3 días antes que la sintomatología se manifieste. Es importante destacar que los individuos asintomáticos y aquellos en la fase presintomática también pueden transmitir el virus SARS-CoV-2 a otros. De acuerdo con investigaciones apoyadas en diseños realizados en China y Singapur, se ha estimado que entre el 48% y el 62% de los contagios de SARS-CoV-2 son transmitidas por individuos presintomáticos. En el transcurso de la 1^{ra} semana de la infección, cuando la sintomatología es leve, se observa una alta carga viral en la garganta, lo que puede explicar la eficiente transmisión del virus. Por otro lado, los estudios revelaron que las tasas de infección sin síntomas oscilan entre el 4% y el 32%, no está claro si estos informes se refieren al contagio por individuos con leve sintomatología o por individuos inicialmente asintomáticos pero que posteriormente desarrollan síntomas. Un estudio exhaustivo revela una infección asintomática poco frecuente

43.

Se puede detectar el material genético viral en muestras de hisopado de faríngeo hasta 6 semanas luego de iniciada la afección, algunos estudios indican que los cultivos virales suelen dar negativo para el SARS-CoV-2 a partir de los 8 días desde la aparición de la sintomatología. Estos hallazgos se respaldan con evidencia epidemiológica que muestra que la transmisión del virus no ocurrió en contactos que estuvieron expuestos al caso inicial más de 5 días luego de que el caso inicial presentara síntomas. Esto se puede interpretar como que los individuos pueden interrumpir el aislamiento basándose su mejoría clínica. Según recomendaciones del Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC), se recomienda un tiempo de aislamiento estimado de 10 días desde el inicio de la sintomatología y 3 días después de que los síntomas hayan mejorado. A pesar de ello, persiste la falta de claridad en cuanto a la necesidad de realizar pruebas repetidas en subgrupos

particulares, como pacientes con sistema inmunológico debilitado o aquellos en estado crítico, cuya recuperación de los síntomas puede llevar más tiempo, así como adultos mayores residentes en instalaciones de atención a corto o largo plazo ⁴³.

II.3.1.5. Patología

El virus accede por medio de las vías superiores respiratorias, puede seguir diferentes vías. Puede asentarse en los pulmones, dirigirse rumbo el tracto digestivo, así como también puede afectar otros órganos del cuerpo. El virus mediante el árbol traqueobronquial desciende hacia los pulmones, donde inficiona el epitelio ciliado y posteriormente los neumocitos. La enzima convertidora de angiotensina 2 es el principal receptor al que se une el coronavirus, aunque también puede adherirse a las lectinas de tipo C presentes en las células dendríticas, conocidas como DC-SIGN y L-SIGN, así como al receptor DPP4. Los receptores mencionados se encuentran en variadas formas celulares, como las c. epiteliales de las vías respiratorias superiores, las c. epiteliales alveolares, c. epiteliales bronquiales sin cilios y las c. endoteliales de los vasos sanguíneos en el tejido pulmonar. Además, los receptores ECA2 también están presentes en el tejido del miocardio, riñones, hígado y sistema nervioso central. Los leucocitos activados y las células epiteliales de hígado, próstata, riñón, páncreas e intestino delgado tienen el receptor DPP4. En la fase aguda de la enfermedad, los científicos estadounidenses han identificado las siguientes citocinas y quimiocinas patógenas: IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, Eotaxina (CCL11), FGF2 básico, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN, IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1. La "respuesta inflamatoria incontrolada" o la "reacción masiva de citoquinas" se producen por la liberación excesiva de componentes químicos ⁴⁹.

Las citoquinas y quimiocinas desempeñan un rol crucial en la respuesta inflamatoria tanto en los pulmones, causando neumonía viral, como en el endotelio de los vasos sanguíneos. En la fase inicial de la enfermedad, las citoquinas y quimiocinas contribuyen al desarrollo de la neumonía viral que se ha observado en los casos desde el principio. Con el transcurso del tiempo, también pueden desencadenar

complicaciones adicionales, como la sobreinfección bacteriana, lo que empeora la enfermedad. Por otro lado, en la microvasculatura, se produce una respuesta inflamatoria del endotelio (endotelitis), lo cual conlleva a la liberación incrementada de citocinas inflamatorias. Además, se genera la formación de fibrina mediante el fibrinógeno, así como la agregación de plaquetas y la aparición de microtrombosis tanto en los pulmones como en otros órganos. También se pueden observar casos de trombosis en vasos de mayor tamaño (algunos investigadores han denominado este fenómeno como coagulación intersticial diseminada. Este descubrimiento reciente plantea la posibilidad de la existencia de otro factor subyacente más letal que no se limita únicamente a la neumonía viral en sí misma ⁴⁵.

La coagulopatía en la COVID-19 se debe a la participación entre los componentes plasmáticos y celulares del sistema hemostático y la respuesta inmunitaria innata. Esto lleva a la generación de expresión de factor tisular y de citosinas, estas últimas causan inflamación pulmonar y detrimento en el intercambio de gases, mientras que el factor tisular activa el sistema hemostático. El activamiento del endotelio y plaquetas resulta en un desbalance en la producción de trombina, generando depósitos de fibrina y daño tisular. Los niveles de dímero D aumentan a medida que se degrada la fibrina. Prevalece la trombocitopenia. Los hallazgos iniciales de la autopsia revelaron coágulos diseminados en gran variedad de órganos, incluidos coágulos de grandes vasos como trombosis venosa profunda (TVP) en las piernas, embolia pulmonar (EP), miocarditis, arterias que ocasionan accidentes cerebrovasculares y coágulos en diminutos vasos sanguíneos de múltiples órganos. La presencia de disfunción orgánica múltiple, shock, arritmias cardíacas graves, degeneración neurológica y afectación de los centros reguladores cardiorrespiratorios de la médula hacen que esta afección sea irreversible y mortal ⁴⁹.

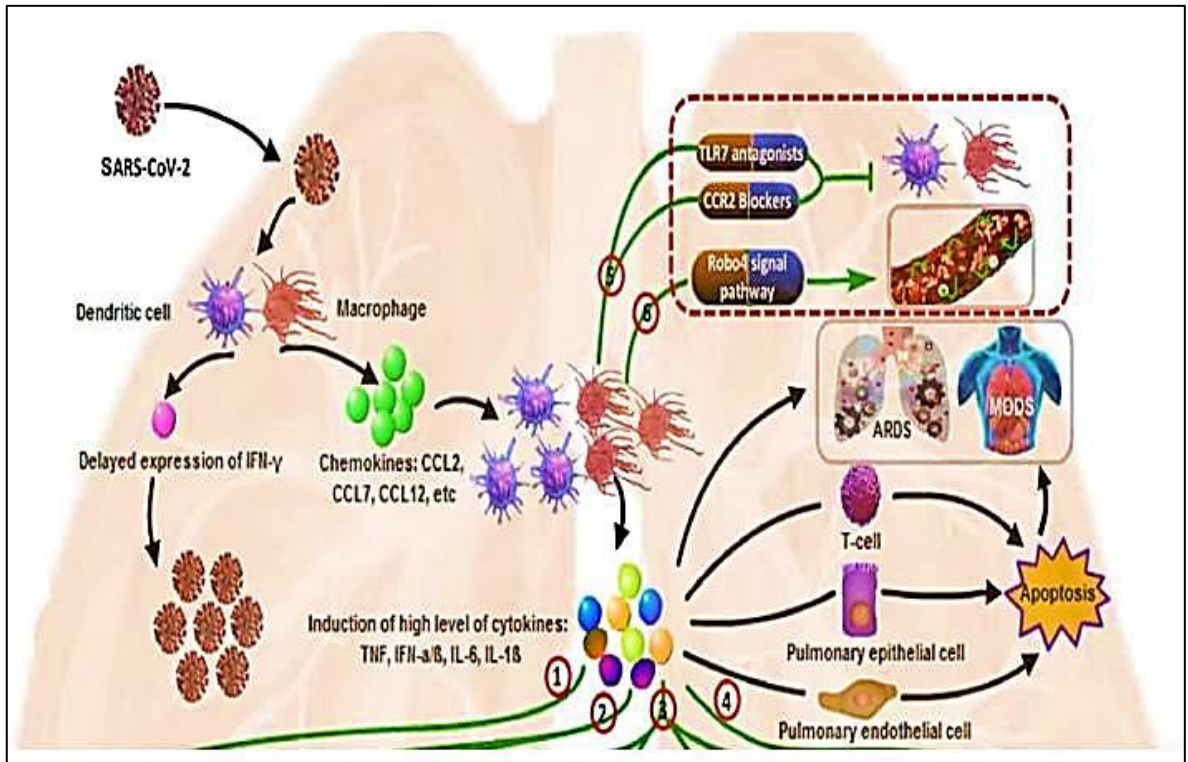


Figura 2. Resumen Patogenia del SARS-CoV-2

Fuente: Serra M.; 2020 ⁴⁹

II.3.1.6. Características de las inmunoglobulinas IgM e IgG

Las inmunoglobulinas son proteínas glicosiladas compuestas por cadenas de polipéptidos (2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras) vinculadas mediante enlaces disulfuro (S-S). Las cadenas pesadas (H) son homologas y constan de aproximadamente 450 aminoácidos. Por otro lado, las cadenas ligeras (L), son homologas además de estar compuestas de 200 aminoácidos aproximadamente. La región central del par de cadenas pesadas se une mediante dos enlaces disulfuro y se conoce como región bisagra. Cada clase de inmunoglobulina se diferencia por sus secuencias únicas de aminoácidos en la región constante de la cadena pesada, lo cual confiere propiedades estructurales y funcionales específicas para cada clase ⁴. Es importante recalcar que existen variantes de las inmunoglobulinas como: IgG, IgD, IgE, IgA e IgM.

La inmunoglobulina G (IgG) es la categoría predominante presente en el suero, representando aproximadamente el 80% de las inmunoglobulinas séricas. Posee un tamaño molecular de 150,000 Dalton y un coeficiente de sedimentación de 7S. Por otro lado, La estructura de la IgG comprende dos cadenas pesadas γ y dos cadenas ligeras κ o λ . Además, existen 4 variantes de IgG en los seres humanos, las cuales se distinguen por variaciones en la secuencia de la cadena γ y se denominan según su orden descendente de concentración promedio en el suero: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 ⁴. Estas cuatro subclases presentan variaciones en su concentración, actividad del fragmento Fc, tiempo de permanencia en el plasma y respuesta ante los antígenos ⁴⁸.

- IgG1, IgG3 y IgG4 tienen la capacidad de atravesar la placenta fácilmente y desempeñan un rol crucial en la defensa del feto.
- En términos de activación del complemento, IgG3 es la subclase más competente, continuando con la IgG1, la IgG2 es menos eficiente y por último la IgG4 no puede activar el complemento de ninguna forma.
- Tanto IgG1 como IgG3 tienen una fuerte afinidad por los receptores Fc en las células fagocíticas, lo que les permite mediar la opsonización. IgG4 muestra una afinidad intermedia por los receptores Fc, mientras que IgG2 tiene una afinidad muy baja.
- IgG1 es la más predominante, constituyendo el 61%.
- Las subclases IgG1, IgG2 y IgG3 son fundamentales en la destrucción de bacterias a través de la acción del complemento y la opsonización bacteriana.
- La inactivación de toxinas depende en gran medida de la presencia de IgG4, mientras que IgG3 desempeña un papel crucial en la neutralización de virus.
- La síntesis diaria de IgG en una persona en reposo inmunológico es de aproximadamente 2400 mg, y totalidad de IgG en una persona mayor promedio es de alrededor de 80 g ⁴.

La inmunoglobulina M (IgM) constituye aproximadamente el 5 al 10% del total de inmunoglobulinas en el suero, con una concentración promedio de alrededor de 1.5 mg/ml. La forma monomérica de IgM (peso molecular de 180,000 Da) se encuentra presente como un anticuerpo unido a la membrana en las células B ⁵⁰.

La IgM posee una capacidad notable para neutralizar antígenos grandes circulantes y desempeña un rol crucial en las infecciones bacterianas. En su forma de pentámero, cinco unidades monoméricas de IgM se mantienen unidas por medio de enlaces disulfuro los cuales conectan sus dominios de cadena pesada carboxilo terminal ($C\mu 4/C\mu 4$) y sus dominios $C\mu 3/C\mu 3$. Estas subunidades monoméricas se encuentran con sus regiones Fc en el centro del pentámero y los diez lugares de unión a antígeno en la periferia de la molécula. Cada pentámero incluye una cadena adicional llamada cadena J (joining) que se une mediante un enlace disulfuro al residuo de cisteína terminal de dos de las 10 cadenas μ ⁴.

La IgM pentamérica y la polimerización de monómeros necesitan la cadena J. Esta cadena precede a la liberación del pentámero. La IgM es la primera inmunoglobulina generada por los neonatos en respuesta a un antígeno. La IgM sérica tiene la mayor valencia por su forma pentamérica con diez puntos de unión al antígeno. Una molécula de IgM puede unir hasta 10 pequeñas moléculas de hapteno, pero las limitaciones estéricas la limitan a cinco o menos moléculas de antígeno de mayor tamaño ⁴⁸.

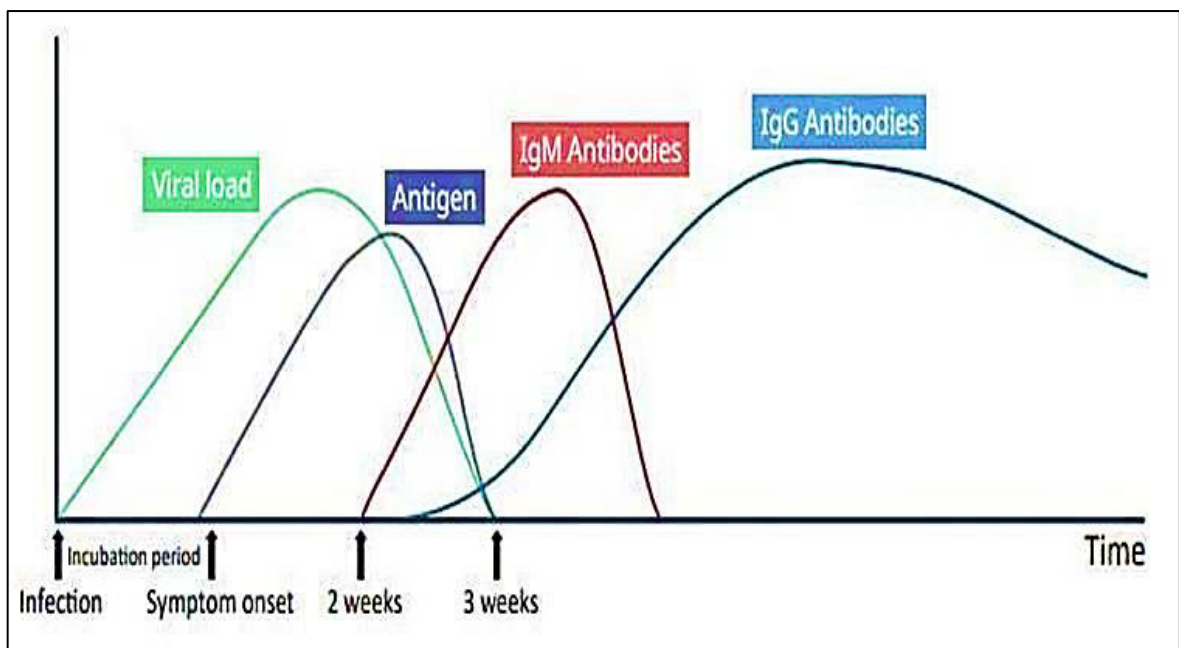


Figura 3. Tiempo desde el contagio a la producción de anticuerpos.

Fuente: Serra M.; 2020 ⁴⁹

El comportamiento típico de estas dos clases de anticuerpos en el contexto de una infección por COVID-19 ^{51,52}:

IgM

- **Producción inicial:** Después de la infección con el virus SARS-CoV-2, la producción de IgM generalmente comienza más temprano que la de IgG. Los niveles de IgM en el suero sanguíneo aumentan durante la primera semana después de la infección.
- **Duración limitada:** La IgM es la primera clase de anticuerpos en producirse como respuesta a la infección, pero su presencia suele ser de corta duración. Los niveles de IgM tienden a disminuir después de algunas semanas y, a menudo, desaparecen por completo en el transcurso de varios meses.
- **Indicador de infección reciente:** La detección de IgM específicas para el SARS-CoV-2 puede ser un indicador de una infección reciente, y algunas pruebas de diagnóstico de COVID-19 evalúan la presencia de IgM como parte del proceso de detección temprana.

IgG

- **Producción más tardía:** La producción de IgG es más lenta en comparación con la de IgM, pero una vez que se generan, los niveles de IgG tienden a ser más altos y más duraderos.
- **Aumento gradual:** Los niveles de IgG específicas para el SARS-CoV-2 aumentan gradualmente después de la infección y, en muchos casos, siguen siendo detectables durante meses o incluso años después de la recuperación.
- **Posible protección a largo plazo:** Se cree que la presencia de IgG específicas para el SARS-CoV-2 en el suero sanguíneo podría proporcionar cierta inmunidad a la reinfección o, al menos, una reducción en la gravedad de la enfermedad en caso de una segunda exposición al virus. Sin embargo, la duración y la eficacia de esta inmunidad aún están siendo objeto de investigación.

II.3.1.7. Factores de riesgo de COVID-19

Los factores de riesgo son atributos relacionados con una elevada posibilidad de contraer una enfermedad o de experimentar una forma más grave de la misma. En el caso de la afección por COVID-19, se han identificado diversos factores de riesgo, los que incluyen: ⁵³

- **Edad.** No solo es relevante como un factor de riesgo para la COVID-19, de igual manera para diversas enfermedades, ya que puede conducir a la pérdida o disminución de funciones celulares cruciales. En el caso de esta enfermedad en particular, el epitelio pulmonar es uno de los tejidos más frecuentemente afectados. Se ha notado que pacientes de la 3^{ra} edad, con un punto de corte establecido en 60 años, tienen un mayor riesgo de experimentar un deterioro severo en el curso de la enfermedad. Además, los niños y jóvenes son los segmentos de la población menos impactados por esta enfermedad. Sin embargo, todavía hay discusiones en cuanto a si esto se debe a condiciones fisiológicas particulares de estas edades o si está influenciado por las condiciones de prevención de enfermedades respiratorias en diferentes países, donde se enfoca más en la educación adecuada.
- **Sexo.** El factor de riesgo es una variable que puede influir en el desarrollo de diversas enfermedades, aunque su impacto puede variar. A diferencia de la edad, se ha observado que a lo largo del tiempo la proporción de casos entre hombres y mujeres se iguala en varias enfermedades. Por ejemplo, en las enfermedades gastrointestinales, este factor no se considera un riesgo significativo. En el caso de la COVID-19, aún no hay consenso sobre si este factor está o no asociado con la gravedad de la enfermedad, ya que algunos estudios realizados en Asia han informado que no existe una relación entre este factor y los niveles de severidad en esta enfermedad.

- **Presencia de comorbilidades.** La OMS ha identificado este factor de riesgo específico. Dentro de este grupo, se incluyen condiciones médicas preexistentes como la obesidad, enfermedades cardíacas, hipertensión, afecciones cerebrovasculares, cáncer, VIH, enfermedades pulmonares o respiratorias, diabetes mellitus y enfermedades renales, estas últimas de naturaleza crónica.

II.3.2. Diagnóstico de Laboratorio

II.3.2.1. Prueba Molecular: Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

La prueba se realiza comúnmente utilizando una muestra nasofaríngea que requiere laboratorios con equipos especializados. Este método puede identificar casos incluso en la fase asintomática y su máxima utilidad se encuentra dentro del rango de los 7 días desde el comienzo de la sintomatología. Sin embargo, esta prueba puede presentar una tasa de falsos negativos superior al 20%, es por ello que se recomienda repetirla si persiste la sospecha clínica.

La PCR es una reacción enzimática *in vitro* que amplifica una determinada secuencia de ADN millones de veces a lo largo de múltiples ciclos en los cuales la secuencia diana se replica fielmente. Antes de iniciar los ciclos de PCR, el ADN debe extraerse manual o automáticamente de la muestra. Esto dependerá de las capacidades del laboratorio. Por lo general, se trata de un proceso prolongado de varios pasos. Tras aislar el ADN diana, se inician los ciclos de PCR. Se producen más de mil millones de copias del ADN original en 30 o 40 ciclos de PCR debido a la naturaleza exponencial de la reacción. Para lo cual se realizan 3 pasos: desnaturalización, hibridación y extensión.

Después de que la PCR ha generado dos réplicas del ADN, se procede a repetir el ciclo utilizando el ADN recién duplicado. Cada duplicación produce dos copias adicionales, y a medida que se repite este proceso durante aproximadamente 40 ciclos de PCR, se generan automáticamente más de mil millones de copias del

segmento original de ADN en cuestión de horas. En el contexto del diagnóstico clínico, la técnica de PCR tiene la capacidad de amplificar un número adecuado de réplicas del ADN objetivo por medio de la muestra clínica. Esta amplificación permite realizar un análisis exhaustivo y proporcionar información relevante para determinar el tratamiento adecuado para la enfermedad diagnosticada ⁵⁴.

II.3.2.2. Análisis serológicos

El test serológico o análisis serológico implica la detección en el suero sanguíneo de los anticuerpos específicos encargados de contrarrestar la acción de un agente infeccioso. Cuando el sistema inmunológico se expone a un agente infeccioso, produce una clase de proteína conocida como inmunoglobulina o anticuerpo, la cual es exclusiva de este tipo de microorganismo. Una prueba serológica nos brinda la posibilidad de identificar aquellos anticuerpos que sirven como evidencia indirecta de que el cuerpo humano ha tenido contacto con el agente infeccioso en cuestión. Dentro de las diversas clases de inmunoglobulinas existentes, las más empleadas con propósitos de diagnóstico son la IgM y la IgG. Este enfoque, denominado respuesta humoral, se emplea en la elaboración de técnicas de diagnóstico inmunológico ⁵⁵.

La prueba serológica de anticuerpos tiene como objetivo identificar la presencia de proteínas específicas generadas como respuesta a una infección, como la IgM e IgG. La detección de estos anticuerpos suele indicar generalmente que una persona ha experimentado una respuesta inmunológica al virus SARS-CoV-2 sin embargo también puede indicar un estado crónico o alguna enfermedad autoinmune en un paciente, y su detección en cantidades elevadas podría indicar la activación de ciertos tipos de linfocitos B en respuesta al reconocimiento de un virus en este caso del SARS-CoV-2 ¹⁰. Esta prueba es una opción más económica y sencilla en comparación con la técnica de PCR, y ofrece un valioso uso tanto en el ámbito epidemiológico como en el diagnóstico de la enfermedad.

La producción de IgM comienza varios días después de la infección y dura dos semanas aproximadamente según la literatura. La IgG le sigue y dura más tiempo. Así pues, la IgM denota una infección temprana del paciente generalmente,

mientras que la IgG, demuestra la respuesta inmunológica del organismo a exposiciones previas a antígenos específicos, sin embargo, en una infección por SARS-CoV-2, esto no ocurre de manera completamente segura. Después de que el sistema inmunológico reconoce el virus, el cuerpo se prepara para generar oleadas de IgM, que son producidas por linfocitos B plasmáticos. En circunstancias excepcionales, en entornos inflamatorios específicos, también se pueden producir IgG a partir de linfocitos B ¹⁰. Estas pruebas también pueden identificar la IgA, que está presente sobre todo en los tejidos de las mucosas y puede ser importante en la respuesta inmunitaria y el desarrollo de la enfermedad ⁵⁵.

Todos los pacientes desarrollan anticuerpos IgM e IgG durante la tercera y cuarta semanas tras el inicio de los síntomas. Los niveles de IgM descienden en la quinta semana y disminuyen en la séptima, mientras que los de IgG persisten más allá de las siete semanas. Las pruebas de anticuerpos pueden detectar la infección vírica por SARS-CoV-2 previa, actual y seguir la progresión de la enfermedad y la respuesta inmunitaria. Esta prueba ayuda a los epidemiólogos y desarrolladores de vacunas a analizar la respuesta de anticuerpos a corto plazo y la diversidad de anticuerpos ⁵⁶.

II.3.2.2.1. Quimioluminiscencia (CLIA)

La quimioluminiscencia, conocida como CLIA (ChemiLuminescent Immuno Assay) en inglés, es un fenómeno relevante en la inmunología. Se refiere a la liberación de energía lumínica durante ciertas reacciones químicas, donde esta luz está relacionada con la disipación de energía de una sustancia en un estado eléctricamente excitado. Este fenómeno ocurre cuando los electrones presentes en los átomos experimentan transiciones desde niveles energéticos superiores a inferiores en una reacción química específica ⁴.

En el contexto del laboratorio clínico, se desarrollan sistemas que llevan a cabo esta reacción con el objetivo de realizar inmunoensayos. Estos sistemas están diseñados con tecnología automatizada de última generación, como la quimioluminiscencia. Este método de lectura presenta una mayor sensibilidad en

comparación con el ELISA y se basa en el principio de la emisión de energía luminosa mediante una reacción química entre una enzima y un sustrato. Los ensayos de quimioluminiscencia, también conocidos como CLIA, comparten un principio básico con los ELISA, pero se diferencian en el hecho de que, en el caso de la quimioluminiscencia, la unión entre el antígeno y el anticuerpo se evalúa mediante la generación de fluorescencia mediante una reacción química. Las pruebas emplean anticuerpos que están unidos a un marcador luminiscente, como el luminol o derivados de acridina, utilizando un sistema avidina-biotina. Las pruebas cuantitativas demuestran una gran sensibilidad. Al reemplazar un sustrato cromógeno por uno luminiscente, se logra una sensibilidad diez veces mayor⁴. Sus aplicaciones en el laboratorio son útiles para: marcadores serológicos, hormonas, marcadores tumorales, drogas, inmunoglobulinas.

II.3.2.2.2. Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima (ELISA)

El ensayo de ELISA utiliza enzimas. Una enzima conjugada con anticuerpos que reacciona con un sustrato incoloro para crear una respuesta de color lo cual quiere decir que es cromogénico, los ELISA emplean fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante y/o galactosidasa. Estas pruebas, más seguras y baratas, ofrecen una sensibilidad equivalente a los RIA (radioinmunoensayos)⁴.

Los ensayos ELISA pueden cuantificar o identificar cualitativamente antígenos o anticuerpos.

Existen 4 variantes de ELISA: directo, indirecto, competitivo y tipo sándwich.

a) ELISA directo

Este método es apropiado para cuantificar el antígeno de alto peso molecular y se considera la forma más sencilla de ELISA. Requiere menos pasos y es más rápido en comparación con otros tipos de ELISA. Una ventaja adicional es que elimina la posibilidad de reactividad cruzada con anticuerpos secundarios que puede ocurrir en los ELISA indirectos. Sin embargo, el etiquetado directo de los anticuerpos primarios lleva más tiempo, es costoso

y puede afectar negativamente la capacidad de inmunorreactividad del anticuerpo hacia el antígeno específico. El antígeno se une en la parte inferior del pocillo de la microplaca y posteriormente se introduce un anticuerpo particular del antígeno conjugado con una enzima u otra molécula detectora ⁵⁷.

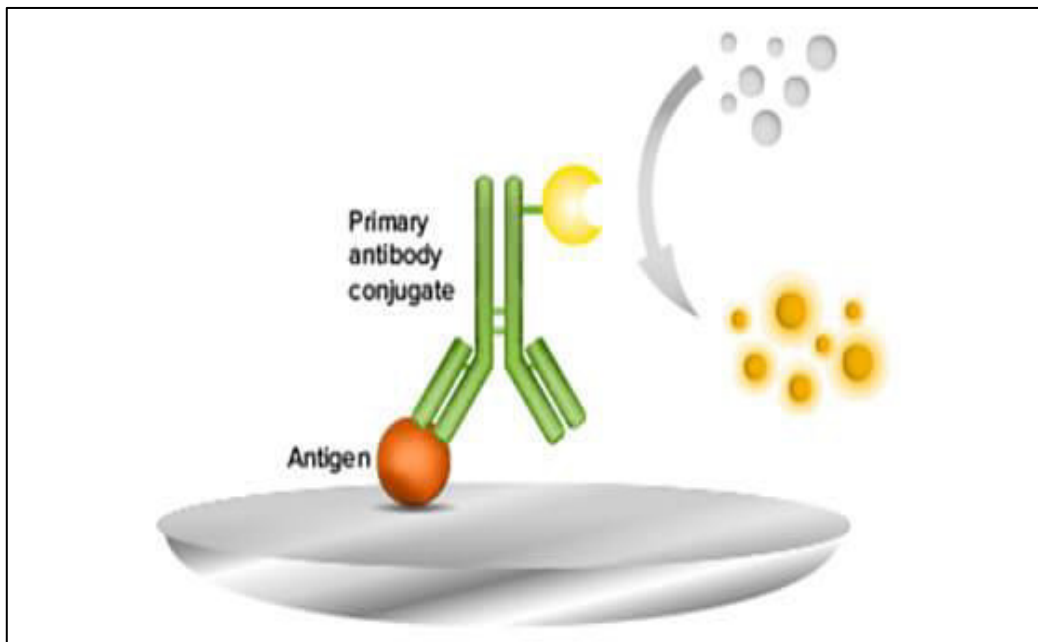


Figura 4. ELISA directo.

Fuente: Molecular Devices ⁵⁷

b) ELISA indirecto

En este método el antígeno se adhiere al final del pocillo de la microplaca y luego se introduce un anticuerpo específico para el antígeno. Después, se añade un segundo anticuerpo que está conjugado con una enzima u otra molécula de detección y se une al primer anticuerpo ⁵⁷.

Mediante esta técnica es posible detectar o cuantificar de forma precisa los anticuerpos. Se adiciona suero u otra muestra que posea el anticuerpo primario (Ab1) a un pozo de microplaca recubierto con antígeno, permitiendo

que se produzca la reacción entre el anticuerpo y el antígeno unido al pozo. Tras lavar para eliminar el Ac primario no unido, se detecta la presencia de anticuerpo unido al antígeno añadiendo un anticuerpo secundario (Ab2) conjugado mediante una enzima que conecta con el anticuerpo primario. Posteriormente, se realiza un segundo lavado para eliminar todo anticuerpo secundario no unido y se añade un sustrato enzimático. Utilizando lectores de placas espectrofotométricos especializados, la absorbancia de los 96 pocillos de una placa puede medirse en cuestión de segundos, lo que permite medir la cantidad de producto de reacción de color producido ⁴.

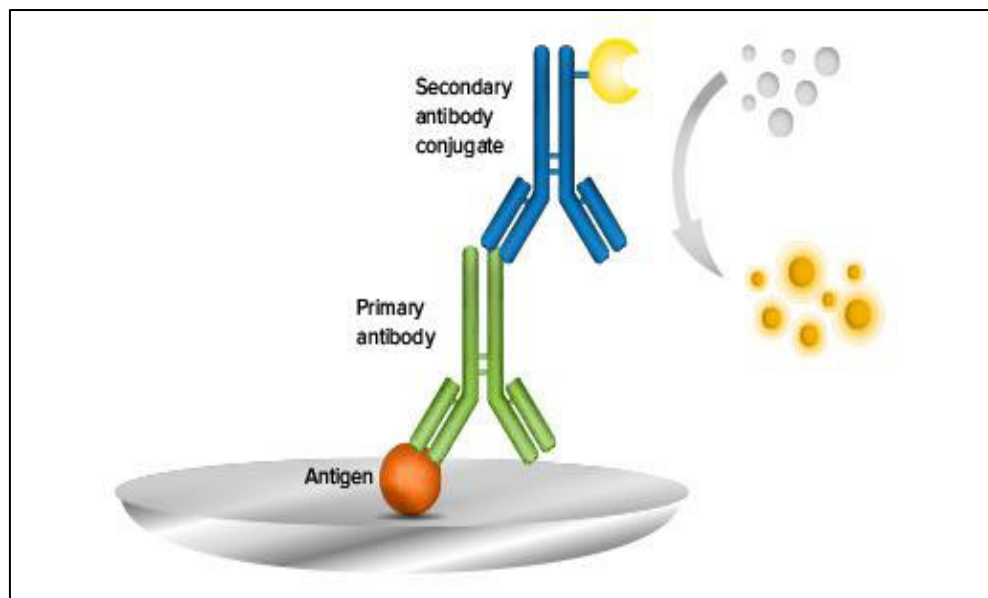


Figura 5. ELISA indirecto.

Fuente: Molecular Devices ⁵⁷

c) ELISA competitivo

En un ensayo ELISA competitivo, se coloca en el fondo de los pocillos de la microplaca un antígeno de referencia. Luego, se agrega la muestra junto con el anticuerpo, y si hay presencia de un antígeno en la muestra, compite con el antígeno de referencia por la unión al anticuerpo. Los lavados posteriores eliminan el material no unido. Cuanto más elevada sea el total del antígeno

en la muestra, menor será la cantidad de anticuerpo que se une al fondo de los pocillos a través del antígeno de referencia, lo que resulta en una menor señal detectable ⁵⁷.

Este método representa otra variante para la cuantificación de antígenos. En esta técnica, se mezcla inicialmente una solución de anticuerpo con una muestra que posee el antígeno. Luego, la mezcla de antígeno y anticuerpo se añade a un pozo de microtítulo previamente recubierto con el antígeno objetivo. A medida que la muestra contiene una mayor cantidad de antígeno, la disponibilidad de anticuerpo libre para unirse al antígeno recubierto en el pozo disminuye. Para determinar la cantidad de anticuerpo primario unido al pozo, se puede utilizar la adición de un anticuerpo secundario (Ab2) conjugado con una enzima específica para el isotipo del anticuerpo primario, similar a un ELISA indirecto. Sin embargo, en este ensayo competitivo, a mayor concentración de antígeno en la muestra original, menor será la absorción detectada ⁴.

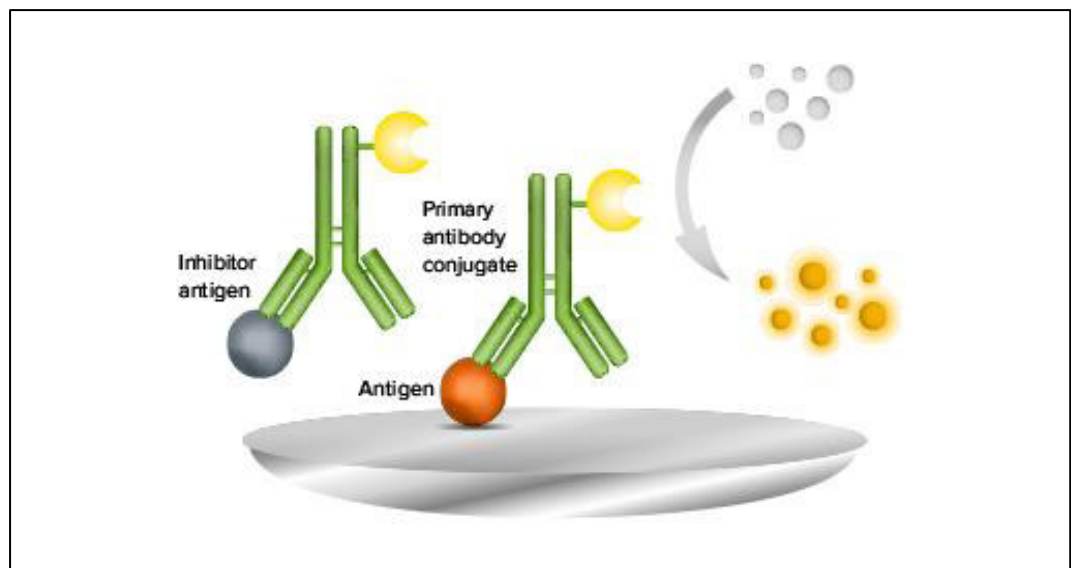


Figura 6. ELISA competitivo.

Fuente: Molecular Devices ⁵⁷

d) ELISA tipo sándwich

El ELISA en sándwich emplea dos anticuerpos, uno contra cada uno de los dos epítopos del antígeno diana. El epítipo del antígeno es reconocido por el anticuerpo de captura, que se adhiere al fondo del pocillo de la microplaca. El anticuerpo de detección está acoplado a una enzima y reconoce un epítipo distinto del antígeno. De no estar conjugado el anticuerpo de detección, será necesario un anticuerpo de detección secundario conjugado con una enzima ⁵⁷.

Con esta técnica es posible detectar o cuantificar antígenos. En lugar de inmovilizar el antígeno, se fija un anticuerpo en un pocillo de microtitulación. Se adiciona antígeno a una muestra, la cual reacciona con el anticuerpo fijado. Tras limpiar el pocillo, se añade un segundo anticuerpo específico para un epítipo distinto del antígeno, se conjuga con una enzima y se deja que se una al antígeno capturado. Una vez eliminado el segundo anticuerpo no unido mediante enjuague, se aplica un sustrato, posterior a ello, se cuantifica el producto de la reacción de color ⁴.

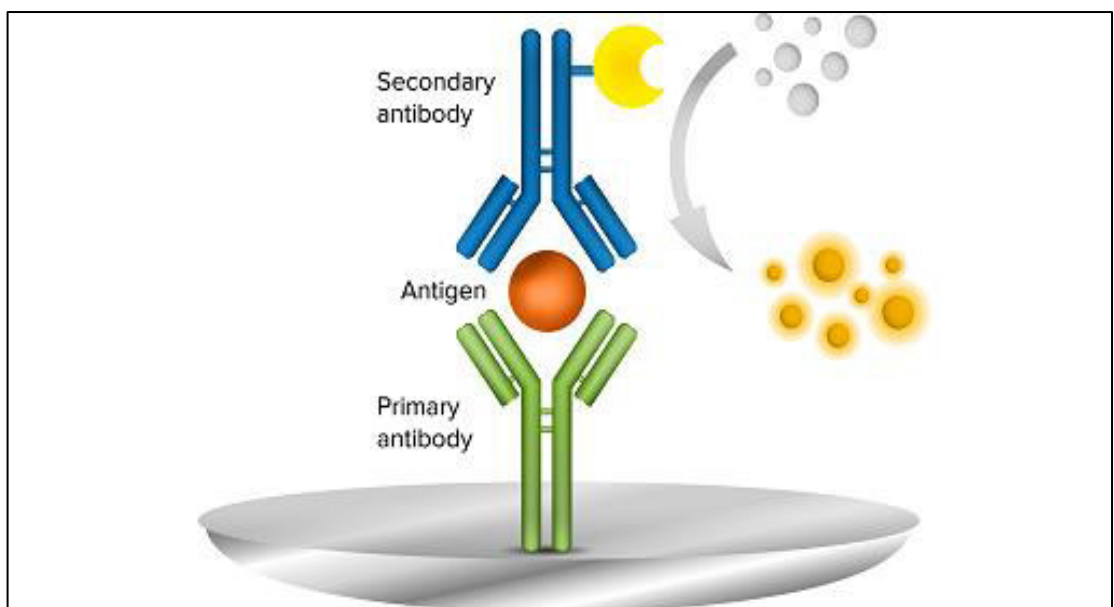


Figura 7. ELISA tipo sándwich.

Fuente: Molecular Devices ⁵⁷

II.3.3. Índice de Masa Corporal (IMC)

Cuando se comparan el peso y la estatura de un individuo, el resultado se denomina IMC. Con la ayuda de este resultado, podemos determinar si el peso de un individuo es adecuado o no, si es inadecuado, si es obeso y en caso de serlo, cuál es su grado de obesidad. El IMC se determina dividiendo el peso de una persona (expresado en kilogramos) por el cuadrado de su estatura (expresada en metros)

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

Si el IMC de un individuo pesa 70 kg y mide 1,70 m es: $70/1,70^2 = 24,2$. Según el IMC se considera que el peso de una persona es:

Tabla 1. Cuadro de niveles de IMC

IMC	ESTADO
Por debajo de 18.5	Peso bajo
18.5 - 24.9	Peso normal
25.0 - 29.9	Pre- obesidad o sobrepeso
30.0 - 34.9	Obesidad clase I
35,0 - 39,9	Obesidad clase II
Por encima de 40	Obesidad clase III

Fuente: OMS (2023)

Es necesario tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC) como punto de referencia, ya que también se ve afectado por la constitución del individuo. La actividad física constante y el seguimiento de una dieta equilibrada y baja en grasas son dos prácticas que nunca deben ignorarse. La diabetes, las enfermedades de la vesícula biliar, la artrosis e incluso ciertos tumores malignos se han relacionado con la obesidad. La obesidad también está relacionada con enfermedades

cardiovasculares y arteriales (infartos, derrames cerebrales, etc.). La probabilidad de padecer estas enfermedades aumenta en proporción al índice de masa corporal (IMC) del individuo. En consecuencia, es esencial conocer con exactitud el peso óptimo o normal ⁵⁸.

II.4. Glosario de términos

Anticuerpo: Es una proteína, conocida como inmunoglobulina, compuesta por dos cadenas pesadas iguales y dos cadenas ligeras iguales. Su función principal es reconocer un epítipo específico en un antígeno y contribuir a la eliminación de dicho antígeno. En las células B, los anticuerpos se expresan en la membrana cuando no han encontrado un antígeno, mientras que en las células plasmáticas se producen y secretan los anticuerpos. Algunos anticuerpos presentan una estructura básica compuesta por cuatro cadenas ⁵⁹.

Antígeno: Una sustancia, generalmente externa, que se adhiere de forma específica a un anticuerpo o receptor en la célula T, y a menudo se utiliza como término equivalente a inmunógeno ⁵⁹.

Antigenicidad: Habilidad para unirse de manera selectiva a anticuerpos o al receptor de células T/MHC ⁵⁹.

Autoinmunidad: Condición en la cual el sistema inmunológico del cuerpo ataca por error y destruye células, tejidos y órganos sanos del propio organismo ⁶⁰.

Coagulopatía: Enfermedad caracterizada por un funcionamiento deficiente del sistema de coagulación, lo cual resulta en un trastorno en el proceso de coagulación del organismo ⁶⁰.

COVID-19: Afección que causa el coronavirus denominado SARS-CoV-2 ⁶¹.

Hiperglucemia: Niveles de azúcar en sangre muy superiores a la media. La hiperglucemia es un factor de riesgo para desarrollar diabetes y otras enfermedades. Hiperglucemia es otro nombre que recibe esta afección ⁶².

Hipertensión: Cuando la presión sanguínea en los vasos está muy elevada (de 140/90 mmHg o más) ⁶³.

Inmunocomplejo: Complejo antígeno-anticuerpo en la respuesta inmunitaria humoral de tipo III o precipitínica ⁶⁰.

Inmunoadsorción: Tratamiento terapéutico que permite eliminar de forma selectiva un componente específico del plasma sanguíneo. Posteriormente, se reintroduce el plasma tratado al paciente, evitando así la administración de sustancias ajenas al organismo ⁶⁰.

Inmunoensayo: Métodos cuyo principio se basa en la interacción antígeno-anticuerpo ⁶².

Inmunoglobulina: Familia de proteínas con actividad de anticuerpo ⁵⁹.

Linfocitopenia: Afección donde la cantidad de linfocitos en sangre están por debajo de lo normal ⁶³.

Linfocitos T: Los linfocitos T son un grupo de células blancas de la sangre pertenecientes a la línea linfoide. Se originan en la médula ósea y completan su proceso de maduración en el timo. Estas células se distribuyen tanto en la sangre como en el sistema linfático ⁶⁰.

Microtitulación: La microtitulación en biología es una técnica utilizada para medir la concentración de una sustancia o la actividad de una enzima en una muestra biológica ⁶².

Micropartículas: Pequeñas vesículas derivadas de diferentes tipos de células ⁶³.

Nucleocápside: Complejo de proteína y ácido nucleico que conforma parcial o completamente los viriones ⁶².

Patogenia: La patogenia se refiere al conjunto de procesos y mecanismos que conducen al desarrollo y progresión de una enfermedad. Incluye los eventos que ocurren desde la entrada del agente patógeno en el organismo hasta la manifestación de los síntomas y la respuesta del sistema inmunológico ⁵⁹.

Plasma: Componente líquido de la sangre que carece de células y contiene todos los factores necesarios para la coagulación ⁶³.

Poliproteína: Se refiere a una molécula de proteína inactiva. Mediante modificación postraduccional, se generan distintas proteínas activas ⁶².

SARS-CoV-2: Virus responsable de la afección (COVID-19) ⁵⁰.

Seroepidemiológicos: investigaciones que se realizan para determinar la prevalencia y distribución de anticuerpos específicos en una población en particular ⁶².

Serología: Analiza muestras de sangre para determinar cómo reacciona el organismo ante enfermedades extrañas o vacunas ⁶⁴.

III.HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

No aplica

III.2. Variables

- Variable 1 (V1). Pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima.
- Variable 2 (V2). Valores de IgM e IgG.

III.3. Operacionalización de variables

Tabla 2. Operacionalización de variables.

VARIABLE(S)	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	OBSERVACIONES
Pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima.	Cualitativa	Pacientes que se han recuperado de COVID-19 y tienen anticuerpos neutralizantes generados por el sistema inmune y que se encuentran suspendidos en el plasma de los individuos que lograron superar esta enfermedad incluso por más de	Se determinará a través de la información obtenida en la ficha de datos y previamente diagnosticados positivos para SARS-CoV-2. Firma de consentimiento informado del paciente.	Sexo	Características anatómicas y fisiológicas de los individuos.	Hombres/ Mujeres	Recolectado de la ficha de datos de pacientes convalecientes.
	Cuantitativa			Edad	Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta la fecha.	Años	
	Cualitativa			Antecedentes	Enfermedades anteriores del paciente (hipertensión,	-	

		120 días posteriores a su alta ² . (García & López, 2020)			diabetes, obesidad, otros).		
Valores de IgM e IgG.	Cuantitativa	Los anticuerpos de clase IgM se localizan principalmente en la sangre y en el líquido linfático. Representan la primera respuesta del organismo ante una nueva infección, siendo los primeros anticuerpos producidos para combatirla ⁵ .	La evaluación de los valores de IgM se realizará mediante una evaluación cuantitativa de IgM en el suero de personas convalecientes mediante inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA indirecto).	Valores de IgM	Señala que, en el momento de la muestra, la persona está portando el virus del COVID-19, aunque no presente síntomas, y su sistema inmunitario ha comenzado a generar una respuesta de defensa.	UI/mL	Valores de IgM en el suero de pacientes COVID-19 en fase convaleciente serán medidos en 2 eventos.

		<p>La sangre y otros fluidos contienen anticuerpos IgG, que protegen contra las infecciones bacterianas y víricas. La formación de IgG tras una infección o vacunación puede llevar tiempo ⁵.</p>	<p>La evaluación de los valores de IgG se realizará mediante una evaluación cuantitativa de IgG en el suero de personas convalecientes mediante inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA indirecto).</p>	<p>Valores de IgG</p>	<p>Indica que, en el momento de la toma de muestra, la persona ha tenido contacto con el coronavirus o COVID-19 y ha generado una respuesta inmunológica. En el caso de que la persona aún presente reactividad en IgM, existe una probabilidad muy baja de que pueda contagiar a otras personas.</p>	<p>UI/mL</p>	<p>Valores de IgG en el suero de pacientes COVID-19 en fase convaleciente serán medidos en 2 eventos.</p>
--	--	--	---	-----------------------	---	--------------	---

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Área de estudio

Este estudio fue realizado en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, en el periodo de abril a mayo del 2022.

IV.2. Diseño de investigación

La presente es un estudio observacional y analítico; prospectivo, de corte longitudinal, con un alcance descriptivo y un enfoque cuantitativo.

IV.3. Población y muestra

IV.3.1. Población

Todos los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 del Cercado de Lima en el periodo de abril a mayo del 2022.

IV.3.2. Tamaño de muestra

Se trabajó con 52 pacientes en fase convaleciente que fueron diagnosticados positivo para SARS-CoV-2 del Cercado de Lima y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

En el presente estudio se utilizará la siguiente fórmula para comparar dos promedios:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Dónde:

$Z_{\alpha} = 1,96$ Es un valor constante de la distribución Normal empleado para asegurar que la estimación cuente con un nivel de certeza o confianza del 95%.

$Z_{\beta} = 0,84$ Es un valor constante de la distribución normal empleado para garantizar que la capacidad de la prueba sea del 80%.

$d = 30$ AU/mL corresponde a la exactitud o la menor disparidad entre los promedios de ambos grupos que se busca identificar.

$S = 48,65$ AU/mL, Es la desviación estándar previa estimada para el IgM.

$S = 36,12$ AU/mL, Es la desviación estándar previa estimada para el IgG.

La desviación estándar fue calculada luego de eliminar los datos atípicos publicados en el artículo ⁶⁵ DOI: 10.1002/jmv.25820

Reemplazando para el IgM

$$n = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 48,65^2}{30^2} = 41,3$$

Reemplazando para el IgG

$$n = \frac{2(1.96 + 0.84)^2 36,12^2}{30^2} = 22,8$$

Aplicando una corrección al mayor tamaño de la muestra para un porcentaje de pérdidas del 20% tenemos:

$$n_c = \frac{n}{1 - p} = \frac{41,3}{1 - 0,20} = 51,6 = 52$$

Posteriormente el tamaño de la muestra asegura la detección de diferencias significativas de 30 AU/mL con grado de significancia del 5% y un porcentaje de pérdida del 20% es de 52 pacientes.

IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

IV.4.1. Instrumentos

Se utilizaron fichas de recolección de datos (ANEXO N°1) y ficha de consentimiento informado (ANEXO N°2), los cuales fueron a probados por el comité de ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Marcos (ANEXO N°3).

IV.4.2. Criterios de estudio

Criterios de inclusión

- Edad: Pacientes de 18 años a más.
- Pacientes convalcientes de la infección por SARS-CoV-2 que están de alta al inicio del estudio.
- Evaluación por parte del personal médico, confirmando infección para SARS-CoV-2- (prueba rápida y prueba molecular).
- Recuperación de la infección confirmada con el alta médica.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Paciente con enfermedades autoinmunes.
- Mujeres embarazadas.
- Niños.
- Jóvenes menores de 18 años.
- Pacientes infectados con SARS- CoV-2.

IV.4.3. Procedimiento

IV.4.3.1. Recolección de datos

El método de trabajo consistió en la elaboración de una ficha de recolección de datos que se aplicó a los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 (ANEXO N°1).

Se firmó un consentimiento informado de los pacientes que desearon participar voluntariamente en el estudio (ANEXO N°2).

IV.4.3.2. Medición del índice de masa corporal (IMC) ⁵⁸

- **Medir la altura:** Se utilizó un estadiómetro para obtener la estatura de la persona en metros (m)
- **Medir el peso:** Se utilizó una balanza para obtener el peso de la persona en kilogramos (Kg.)
- **Calcular el IMC:** El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado. La fórmula es la siguiente:

$$\text{IMC} = \text{peso (Kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

- **Interpretar el resultado:** El IMC obtenido se interpretó utilizando las siguientes categorías:
 - Bajo peso: $\text{IMC} < 18,5$
 - Peso normal: $18,5 \leq \text{IMC} < 24,9$
 - Sobrepeso: $24,9 \leq \text{IMC} < 29,9$
 - Obesidad: $\text{IMC} \geq 29,9$

IV.4.3.3. Toma de muestra

La muestra de sangre venosa fue recolectada de cada paciente en tubos vacutainer con gel, sin anticoagulante, para la obtención de suero en donde se determinó y cuantificó las inmunoglobulinas IgM e IgG; en los ambientes del laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Estas se codificaron para mantener la información de los participantes de forma anónima.

IV.4.3.4. Análisis de IgM e IgG utilizando la técnica de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA indirecto) ^{6, 66}

En la sangre de los pacientes convalecientes por el virus SARS-CoV-2, se detectó los anticuerpos producidos con la técnica de ELISA indirecto, utilizando los kits de *AESKULISA SARS-CoV-2 IgM* y *AESKULISA SARS-CoV-2 IgG* ⁶⁶, la cual está basada en el uso del dominio S1 de la proteína Spike glicosilada de SARS- CoV-2.

- **Materiales:**

- Material de laboratorio: fiola (100-1000 mL), probeta, agitador vórtex, micropipetas (10, 100, 200, 500, 1000 µL).
- Lector de microplacas BioTek Instruments Synergy MX.
- Papel filtro
- Agua destilada

- **Preparación de los reactivos:**

La totalidad de componentes además de la placa de microtitulación se llevaron a 20-25 °C o 68-77 °F antes de comenzar la preparación de los reactivos. Los reactivos en forma líquida deben combinarse adecuadamente. Al diluir la concentración tampón, sólo se utilizaron recipientes de vidrio estériles.

a) Tampón de dilución de muestras (5X conc.): El tampón de muestra altamente concentrado fue mezclado con agua destilada en una proporción de 1:5 antes de su utilización. El tampón de muestra de los inmunoensayos *AESKULISA IgM e IgG* incluye absorbente de Rf.

b) Solución de lavado (50x conc.): La solución de lavado concentrada se diluyó con el uso de agua destilada en proporción de 1:50 antes del uso.

- **Preparación de muestras:**

a) Material de las muestras: Se utilizó muestras de suero frescas, libres de contaminación bacteriana y de hemolisis. Dichas muestras se centrifugaron (<1000 x g) y se retiró el sobrenadante para la posterior utilización.

b) Dilución de muestras: Las muestras de los individuos se diluyeron en proporción de 1:101 con 1x de tampón de muestra y se mezcló bien e incubó posteriormente durante al menos 15 minutos a temperatura ambiente.

- **Procedimiento operatorio:**

a) Preparación de la curva de calibración:

En función del uso cuantitativo previsto de los inmunoensayos *AESKULISA* se realizó el siguiente esquema de pipeteo:

Tabla 3. Curva de calibración para uso cuantitativo

	1	2	3	4
A	CAL A	P3		
B	CAL B	P4		
C	CAL C	P5		
D	CAL D	P6		
E	CON-	...		
F	CON+			
G	P1			
H	P2			


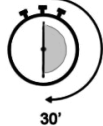
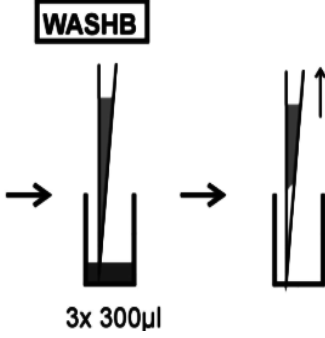
CAL A	Calibrador A
CAL B	Calibrador B
CAL C	Calibrador C
CAL D	Calibrador D
CON-	Controles negativos
CON+	Controles positivos


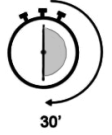


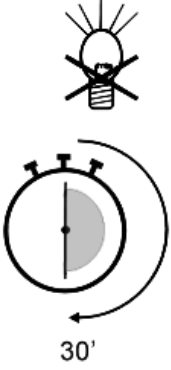
Fuente: *AESKULISA SARS-CoV-2 (2020)* ⁶⁶

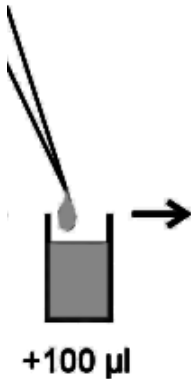

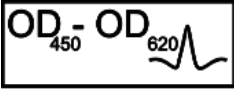
b) Ejecución de la técnica:

A continuación, se describirá los pasos que se siguió para realizar la técnica de ELISA indirecto. En los 96 pocillos de la placa se encuentra absorbido el antígeno específico de SARS-CoV-2.

Tabla 4. Procedimiento para Elisa Indirecto para SARS-CoV-2

PROCEDIMIENTO	DESCRIPCIÓN	
<p>1. Adicionar calibradores, controles y muestras diluidas</p>		<p>Se adicionó 100 µL respectivamente de calibradores, controles y muestras diluidas (se agregó 10 µL del suero del paciente, que fue diluido con 1000 µL de tampón de muestra y se mezcló bien) preparados para la utilización mediante cavidad.</p>
<p>2. Incubación de muestras</p>		<p>Se incubó durante 30 +/- 3 minutos a 20-32 °C/68-89 °F.</p>
<p>3. 3 x lavados</p>		<p>Los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 reconocen el antígeno y se ensamblan en el inmunocomplejo (IC) si está presente en el paciente. Se utilizó una solución de detergente suave para lavar la placa entre cada paso a fin de eliminar cualquier resto de células, proteínas o anticuerpos que no debieran estar allí. Se aspiró el líquido de los pocillos y, a continuación, se llenaron los pocillos con 300 µL de solución de lavado y se golpearon suavemente tres veces antes de volver a utilizarlos</p>

<p>4. Adición de conjugado</p>	<p style="text-align: center;">CONJ</p>  <p style="text-align: center;">+100 µl</p>	<p>Se agregó, el anticuerpo de captura o detección que está marcado con la enzima. Adicionando 100 µL de solución de conjugada lista para usar por cavidad.</p>
<p>5. Incubación del conjugado</p>	 <p style="text-align: center;">30'</p>	<p>Se incubó durante 30 +/- 3 minutos a 20-32 °C/68-89 °F.</p>
<p>6. 3 x lavados</p>	<p style="text-align: center;">WASHB</p>  <p style="text-align: center;">3x 300µl</p>	<p>Se repitió el paso 3; el exceso de anticuerpo se eliminó con 3 lavados.</p>
<p>7. Adición de sustrato</p>	<p style="text-align: center;">SUB</p>  <p style="text-align: center;">+100 µl</p>	<p>Fue incorporado el sustrato enzimático mediante la adición de 100 µL de una solución de sustrato lista para su uso en cada cavidad.</p>
<p>8. Incubación del sustrato</p>	 <p style="text-align: center;">30'</p>	<p>Se incubó el sustrato por 30 +/- 3 minutos a 20-32 °C / 68-69 °F. Se mantuvo alejado de la fuente de luz intensa.</p>

<p>9. Adición de solución de parada</p>	<p style="text-align: center;">STOP</p>  <p style="text-align: center;">+100 µl</p>	<p>En cada cavidad, se agregaron 100 µL de la solución de parada lista para ser utilizada, siguiendo el orden de adición del sustrato.</p>
<p>10. Incubación</p>	 <p style="text-align: center;">5'</p>	<p>Se realizó una incubación (opcional) por 5 min.</p>
<p>11. Mezcla</p>		<p>Se mezcló agitando la placa con cuidado por 5 seg.</p>
<p>12. Análisis</p>	 <p style="text-align: center;">450/620 nm</p>	<p>Se llevó a cabo el análisis para evaluar la absorbancia en un lapso de 30 minutos a una longitud de onda de 450 nm, en comparación con una longitud de onda de referencia recomendada de 620 nm.</p>

Fuente: Elaboración propia (2023)

- **Rango límite:** 8- 12 UI/mL
- **Rango de medición:** 3-100 UI/mL

- **Interpretación de resultados:**

Tabla 5. Esquema de interpretación de los resultados serológicos

Actividad de IgM	Actividad de IgG	Valoración
negativa	negativa	No se ha identificado la presencia de anticuerpos específicos en los resultados obtenidos. En caso de existir una sospecha bien fundamentada, se recomienda realizar una nueva prueba en un lapso de una a dos semanas.
positiva	positiva	Indicios de infección aguda. Se sugiere ejecutar análisis complementarios para su corroboración.
negativa	positiva	Indicios de infección / latencia pasada.

Fuente: *AESKULISA SARS-CoV-2 (2020)* ⁶⁶

IV.5. Análisis estadístico

La información fue recolectada de las fichas de datos y pruebas de laboratorio; fueron trasladadas a una hoja de datos de Excel de Office 2019, después de codificar y verificar la consistencia se procedió a exportarla al programa estadístico SPSS versión 27,0 ⁶⁷ con la finalidad de ejecutar el correspondiente análisis estadístico. Para la comparación de los promedios se usó la prueba T de Student, para muestras asociadas, y en la situación que no se verifique la normalidad de los datos se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon y Prueba de Wald. Para ilustrar los resultados se presentan diagramas de caja (box plot); y el análisis, mediante tablas y gráficos.

V. RESULTADOS

Se registraron 90 pacientes convalecientes de COVID-19; de los cuales fueron descartados 38 por abandono del protocolo. Quedaron en seguimiento 52 pacientes.

V.1. Caracterización epidemiológica

Tabla 6. Distribución de pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, abril a mayo del 2022

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	18	34,6
	Femenino	34	65,4
Edad	18-29 años	13	25,0
	30-59 años	25	48,1
	60 a mas	14	26,9
IMC	Normal	18	34,6
	Sobrepeso	14	26,9
	Obesidad	20	38,5
	Total	52	100,0

Fuente: Elaboración propia

La tabla 6 muestra que en su mayoría el 65,4% de los pacientes convalecientes fueron del sexo femenino, Así mismo, con respecto a la edad el 48,1% presentaron un rango de 30 a 59 años, seguido del 26,9% de adultos mayores y el 25% restante fueron jóvenes (18 a 29 años).

El IMC mostró una distribución equitativa, con 34,6% de pacientes con IMC normal; 26,9% con sobrepeso y 38,5% con obesidad.

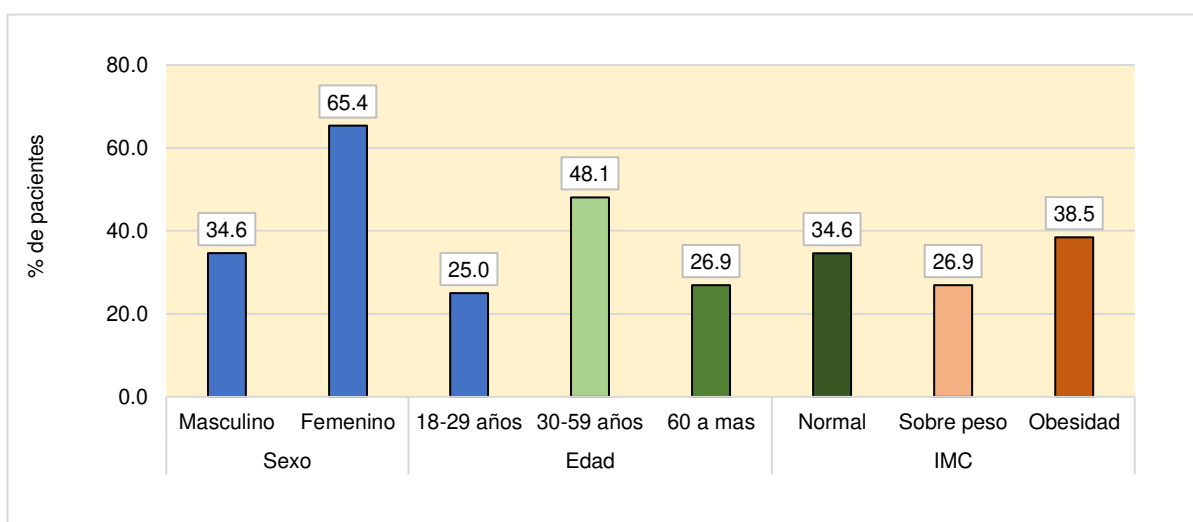


Figura 8. Distribución de pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, abril a mayo del 2022.

Fuente: Elaboración propia.

V.2. Comportamiento de los anticuerpos según tiempo de convalecencia

Tabla 7. Tiempo de convalecencia por SARS-CoV-2 y resultados de los anticuerpos IgM e IgG.

		n	%
Tiempo de convalecencia primera prueba.	3 meses o menos	13	25,0
	De 3 a 6 meses	12	23,1
	De 6 meses a un año	4	7,7
	1 a 2 años	18	34,6
	Desconocido	5	9,6
Valores de IgM (1 era y 2da prueba)	Positivos	3	5,8
	Negativos	49	94,2
Valores de IgG (1 era y 2da prueba)	Positivos	52	100,0
	Negativos	0	0,0
Total		52	100,0

Fuente: Elaboración propia

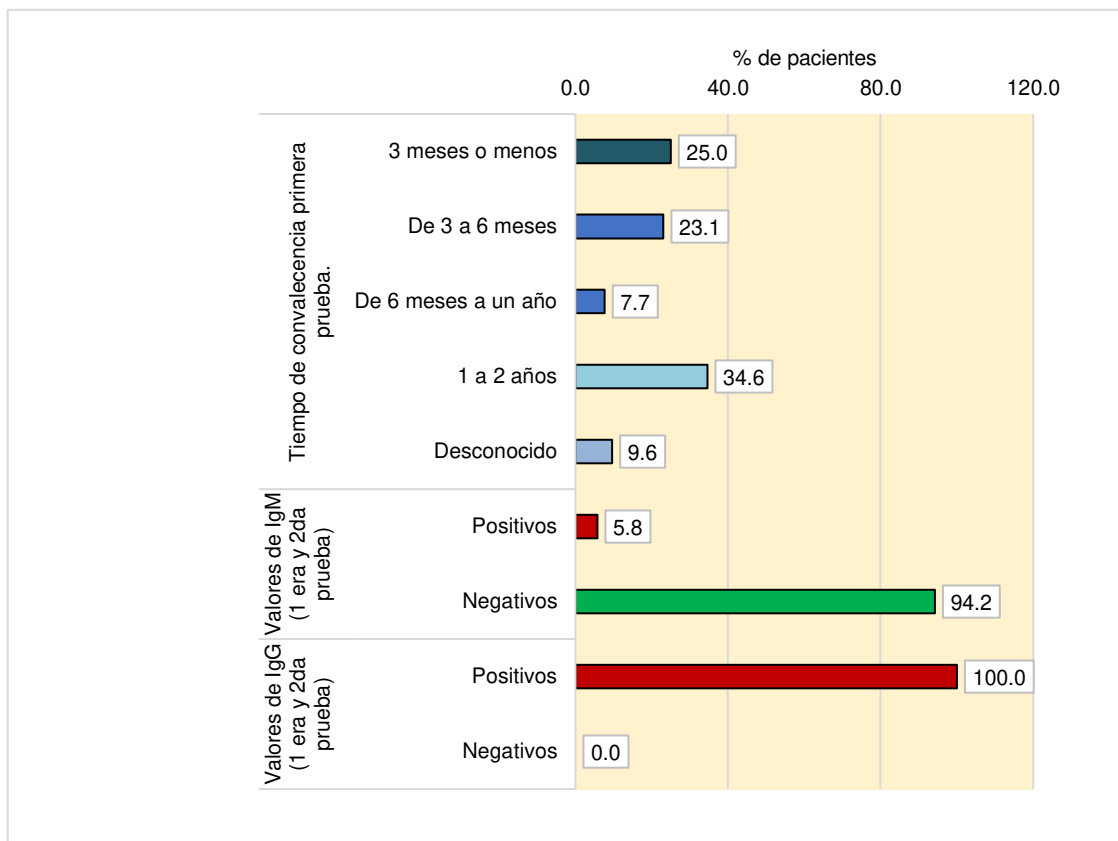


Figura 9. Tiempo de convalecencia por SARS-CoV-2 y resultados de los anticuerpos IgM e IgG.

Fuente: Elaboración propia.

La tabla 7 y la figura 9 indican que principalmente el 34,6% de los pacientes que participaron en el estudio presentaron un tiempo de convalecencia entre uno a dos años, seguido de un 25% con tres meses o menos y el 23,1% de tres a seis meses; los resultados indicaron que el 5,8% presentaron valores positivos de IgM así mismo el 100% presentaron valores IgG positivos. Lo que sugiere una respuesta de IgM en declive.

V.3. Comportamiento de los anticuerpos IgM según la edad y el sexo

Tabla 8. Comportamiento de los anticuerpos IgM según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

		IgM (1era Prueba), UI/mL		IgM (2da Prueba), UI/mL		Diferencia IgM, UI/mL		Prueba de Wilcoxon	
		n	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	p valor
Sexo	Masculino	18	1,45	1,19	1,15	0,85	0,31	0,41	0,003
	Femenino	34	3,26	4,77	2,53	4,22	0,74	1,49	0,000
Edad	18-29 años	13	4,94	7,20	4,10	6,54	0,84	2,08	0,046
	30-59 años	25	1,90	1,65	1,37	1,02	0,54	0,70	0,000
	60 a mas	14	1,81	1,67	1,37	0,90	0,45	1,02	0,050
	Total	52	2,64	4,00	2,05	3,49	0,59	1,24	0,000

D.E (Desviación estándar)

Fuente: Elaboración propia

En la última fila de la tabla 8 se observa que el valor promedio del IgM en los pacientes convalecientes fue de 2,64 UI/mL con una desviación estándar de $\pm 4,00$ UI/mL, un mes después (35 días) este valor disminuyó a 2,05 UI/mL con una desviación estándar de $\pm 3,49$ UI/mL, lo cual significa una disminución de 0,59 UI/mL; la prueba de Wilcoxon para muestras emparejadas indica que las diferencias fueron significativas.

De manera similar se presentan las diferencias según sexo y grupos de edad, observándose en todos los casos (a excepción de adultos mayores) una disminución significativa en el valor promedio de IgM (p valor $< 0,05$).

El sexo femenino mostró una reducción significativa en los valores de IgM, al igual que los grupos de edad más jóvenes (18-29 años).

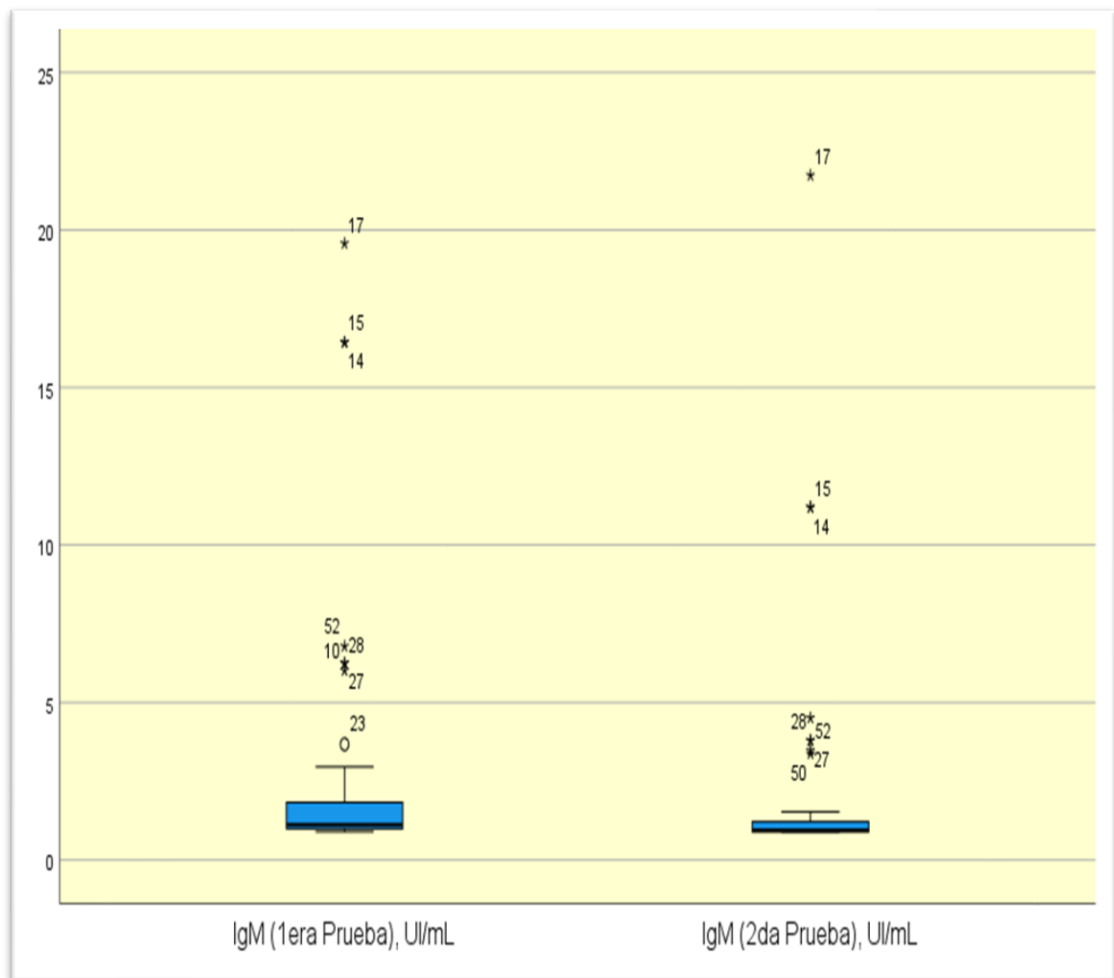


Figura 10. Comportamiento de los anticuerpos IgM de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

Fuente: Elaboración propia

La figura 10 presenta los diagramas de caja para los valores de IgM en la primera y segunda prueba, por la forma de las cajas podemos observar una concentración en valores IgM bajos, Así mismo, en ambas pruebas se observa que la gran mayoría de los datos se distribuyen por debajo de 4 UI/mL mientras que los pocos restantes casos presentan valores atípicos superiores.

V.4. Comportamiento de los anticuerpos IgM según los antecedentes

Tabla 9. Comportamiento de los anticuerpos IgM según antecedentes de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

	IgM (1era Prueba), UI/mL			IgM (2da Prueba), UI/mL		Diferencia IgM, UI/mL		Prueba de Wilcoxon
	n	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	p valor
Normal	18	3,12	5,03	2,20	3,33	0,91	1,76	0,003
Sobrepeso	14	2,54	4,95	2,46	5,55	0,08	0,85	0,029
Obesidad	20	2,27	1,75	1,62	1,18	0,65	0,76	0,000
Diabetes	7	2,06	2,22	1,62	1,23	0,44	1,28	0,461
Enfermedad hepática	8	2,05	1,67	1,41	1,25	0,63	0,53	0,011
Enfermedad renal	8	2,65	2,27	1,74	1,28	0,91	1,05	0,026
Hiperlipidemia	13	2,08	1,97	1,42	1,16	0,66	0,94	0,003
Hipertensión arterial	7	1,37	1,02	1,00	0,24	0,37	0,79	0,066

Fuente: Elaboración propia

Al analizar los valores de IgM según los antecedentes, podemos observar que la disminución después de un mes es significativa independientemente del nivel de IMC del paciente. Por otro lado, también se observaron diferencias significativas en el caso de los pacientes con enfermedad hepática, enfermedad renal e hiperlipidemia, mientras que por el contrario en el caso de pacientes con diabetes e hipertensión arterial la diferencia no fue significativa.

V.5. Comportamiento de los anticuerpos IgM según el tiempo de convalecencia

Tabla 10. Comportamiento de los anticuerpos IgM según días de convalecencia por SARS-CoV-2.

Tiempo de convalecencia	n	IgM (1era Prueba), UI/mL		IgM (2da Prueba), UI/mL		Diferencia IgM, UI/mL	Diferencia IgM, UI/mL	Prueba de Wilcoxon
		Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	p valor
De 3 a 6 meses	25	3,49	5,41	2,79	4,88	0,71	1,55	0,000
De 6 meses a un año	3	4,47	3,09	2,83	1,67	1,64	1,42	0,157
1 a 2 años	19	1,24	0,36	0,99	0,14	0,26	0,30	0,005

Fuente: Elaboración propia

La tabla 10 indica que la disminución del IgM es significativa en los pacientes con tiempo de convalecencia mayor a 3 meses; si bien en el caso de 6 meses a un año no hay evidencia estadística, pero esto puede ser debido a que solamente son 3 pacientes, el grupo con tiempo de convalecencia desconocida tampoco evidencia una diferencia significativa, posiblemente por el tamaño reducido (5 casos).

V.6. Comportamiento de los anticuerpos IgG

Tabla 11. Comportamiento de los anticuerpos IgG en los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

	IgG (1era Prueba)		IgG (2da Prueba)		Diferencia	Wald	
	n	%	n	%	%	Z	p valor
45-100 UI/mL	7	13,5	14	26,9	13,5	-1,747	0,040
> 100 UI/mL	45	86,5	38	73,1	-13,5		
Total	52	100,0	52	100,0	0,0	---	---

Fuente: Elaboración propia

La tabla 11 muestra que cuando se realizó la primera prueba de anticuerpos, el 86,5% de los pacientes convalecientes presentaron valores de IgG superiores a 100 UI/mL, mientras que el 13,5% tenía valores entre 45 y 100 UI/mL. En la segunda prueba, después de un mes (35 días), el porcentaje de pacientes con valores superiores a 100 UI/mL disminuyó al 73,1%, mientras que el porcentaje de pacientes con valores entre 45 y 100 UI/mL aumentó al 26,9%. La diferencia entre ambas pruebas es del 13,5%, lo que indica una reducción significativa en los valores de IgG de los pacientes convalecientes durante ese período.

La prueba de Wald para proporciones de muestras relacionadas confirma que esta disminución es estadísticamente significativa, lo que sugiere que los valores de IgG en estos pacientes disminuyen de manera significativa al cabo de un mes (35 días). Estos resultados se ilustran en la figura.

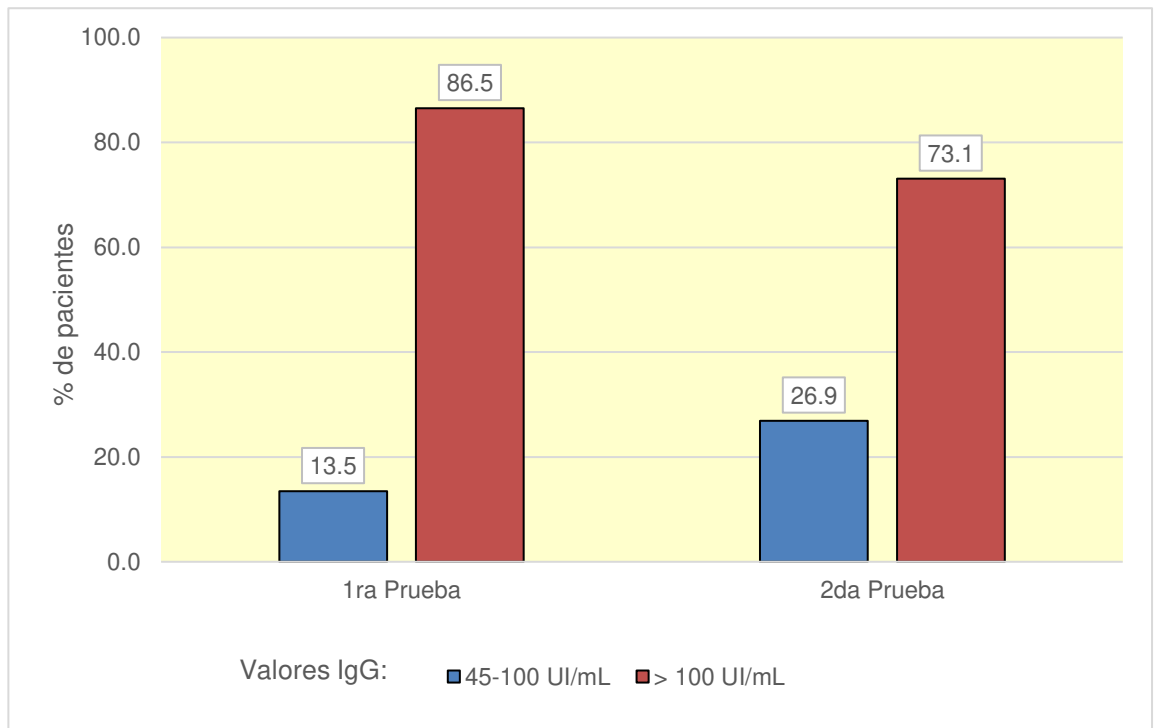


Figura 11. Comportamiento de los anticuerpos IgG en los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

Fuente: Elaboración propia

V.7. Comportamiento de los anticuerpos IgG según la edad y el sexo

Tabla 12. Comportamiento de los anticuerpos IgG según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

		IgG (1era Prueba), UI/mL				IgG (2da Prueba), UI/mL				Total	
		45-100 UI/mL		> 100 UI/mL		45-100 UI/mL		> 100 UI/mL		n	%
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Sexo	Masculino	1	5,6	17	94,4	4	22,2	14	77,8	18	100,0
	Femenino	6	17,6	28	82,4	10	29,4	24	70,6	34	100,0
Edad	18-29 años	3	23,1	10	76,9	7	53,8	6	46,2	13	100,0
	30-59 años	3	12,0	22	88,0	6	24,0	19	76,0	25	100,0
	60 a mas	1	7,1	13	92,9	1	7,1	13	92,9	14	100,0
Total		7	13,5	45	86,5	14	26,9	38	73,1	52	100,0

Fuente: Elaboración propia

La tabla 12 indica que en el caso de los pacientes del sexo masculino el porcentaje de casos con IgG mayores a 100 UI/mL disminuyó de 94,4% a 77,8% entre la primera y segunda prueba (35 días) y de igual manera de 82,4% a 70,6% en el caso de las mujeres; también se observó una disminución en el caso de los pacientes jóvenes (18-29 años) y adultos (30-59 años) mientras que en el caso de los adultos mayores el porcentaje se mantuvo constante.

V.8. Comportamiento de los anticuerpos IgG según los antecedentes

Tabla 13. Comportamiento de los anticuerpos IgG según antecedentes de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2.

	IgG (1era Prueba), UI/mL				IgG (2da Prueba), UI/mL				Total	
	45-100 UI/mL		> 100 UI/mL		45-100 UI/mL		> 100 UI/mL			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Normal	3	16,7	15	83,3	8	44,4	10	55,6	18	100,0
Sobrepeso	2	14,3	12	85,7	2	14,3	12	85,7	14	100,0
Obesidad	2	10,0	18	90,0	4	20,0	16	80,0	20	100,0
Diabetes	0	0,0	7	100,0	0	0,0	7	100,0	7	100,0
Enfermedad hepática	2	25,0	6	75,0	2	25,0	6	75,0	8	100,0
Enfermedad renal	2	25,0	6	75,0	0	0,0	8	100,0	8	100,0
Hiperlipidemia	2	15,4	11	84,6	3	23,1	10	76,9	13	100,0
Hipertensión arterial	1	14,3	6	85,7	0	0,0	7	100,0	7	100,0

Fuente: Elaboración propia

La tabla 13 indica que la disminución porcentual de casos con IgG mayores a 100 UI/mL entre la primera y segunda prueba (35 días) sucedió únicamente en el caso de pacientes con peso normal y obesidad, manteniéndose constante en los pacientes con sobrepeso, así mismo, también se observó una disminución de esa condición en el caso de los pacientes con hiperlipidemia; mientras que, por el contrario, en el caso de los pacientes con hipertensión arterial y enfermedad renal el porcentaje aumentó y en el resto se mantuvo constante.

V.9. Comportamiento de los anticuerpos IgG según el tiempo de convalecencia

Tabla 14. Comportamiento de los anticuerpos IgG según días de convalecencia por SARS-CoV-2.

Tiempo de convalecencia	IgG (1era Prueba), UI/mL				IgG (2da Prueba), UI/mL				Total	
	45-100 UI/mL		> 100 UI/mL		45-100 UI/mL		> 100 UI/mL		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
De 3 a 6 meses	4	16,0	21	84,0	3	12,0	22	88,0	25	100,0
De 6 meses a un año	1	33,3	2	66,7	0	0,0	3	100,0	3	100,0
1 a 2 años	2	10,5	17	89,5	9	47,4	10	52,6	19	100,0
Total	7	14,9	40	85,1	12	25,5	35	74,5	47	100,0

Fuente: Elaboración propia

La tabla 14 muestra que la disminución de casos con valores de IgG >100 UI/mL se da únicamente en el caso de los pacientes con más de un año de convalecencia del COVID-19, pasando de 89,5% a 52,6%; mientras que en el caso de los pacientes con menos tiempo el porcentaje más bien aumenta.

VI. DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio revelan patrones interesantes en la respuesta de los anticuerpos IgM e IgG en pacientes convalecientes de SARS-CoV-2. Se observó que los pacientes en recuperación durante 3 a 6 meses presentaban una mayor concentración de anticuerpos IgM en comparación con aquellos que habían estado en convalecencia por 1 año, en los cuales la presencia de anticuerpos era prácticamente imperceptible. Además, se notó que la disminución de valores de IgG por debajo de 100 UI/mL se observaba principalmente en pacientes con más de un año de convalecencia. Estos resultados son similares con el estudio realizado por Seow et al.¹⁶, que informó que después de tres semanas del inicio de los síntomas, los anticuerpos específicos contra el virus alcanzan su pico máximo. Sin embargo, en su investigación, solo el 17% de los pacientes mantuvo una respuesta eficaz de anticuerpos tres meses después. Además, se observó una mayor persistencia en los niveles de anticuerpos en personas con COVID-19 grave. Por lo tanto, se puede evidenciar que tanto en el actual estudio como en el estudio ejecutado por Seow et al.¹⁶ que el sistema inmunológico de aquellos que experimentan formas más graves de la enfermedad puede desencadenar una respuesta más eficaz y de larga duración en términos de producción de anticuerpos.

La disminución significativa en el valor promedio de IgM entre la primera y segunda prueba en nuestra investigación destaca la importancia de comparar los valores de IgM e IgG entre diferentes momentos para evaluar la respuesta inmunológica. Estos resultados se pueden contrastar con el estudio realizado por Zhang et al.²⁵ en el cual se midió los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, incluidas IgM e IgG mediante dos ensayos de ELISA en plasma en pacientes convalecientes, los cuales se habían recuperado de la enfermedad por COVID -19, donde encontró una respuesta leve en la IgM en la mayoría de los donantes. Además, su ensayo de IgG fue positivo para aquellos con muestras de plasma que dieron positivo para IgM. La correspondencia entre ambas investigaciones muestra cierto nivel de acuerdo, dado que tanto los resultados de uno como del otro pueden ser entendidos como un incremento en los niveles de IgM e IgG que señala una respuesta en proceso, al tiempo que una reducción podría insinuar la resolución de la infección. Estos

datos proporcionan perspectivas sobre el desarrollo de la infección y la efectividad de la respuesta inmune del individuo.

En el estudio realizado por Lusignan et al. ²¹ se obtuvieron resultados en donde descubrieron que las probabilidades ajustadas de una prueba positiva eran mayores en los hombres (18,4%), en comparación con las mujeres (13,3%). Lo cual corresponde al objetivo planteado en el actual estudio el cual busca determinar el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2. Sin embargo, diversas literaturas indican que se observa que los niveles de anticuerpos IgM e IgG pueden variar según la edad de los pacientes convalecientes. Por otro lado, en lo que respecta a diferencias de anticuerpos según el sexo; existen evidencias de que el sexo puede influir en la respuesta inmunológica y la producción de anticuerpos en diversas enfermedades infecciosas. En relación con el SARS-CoV-2, algunos estudios sugieren que las mujeres pueden tener una respuesta de anticuerpos más fuerte en comparación con los hombres. Esto se puede comparar con los resultados de la presente investigación donde se observa una disminución notable de la IgM en jóvenes (18-29 años) y adultos (30-59 años) mientras que en el caso de los adultos mayores la disminución no llega a ser significativa esto puede deberse a que la producción de anticuerpos y la memoria inmunológica puede disminuir con la edad por lo que la respuesta de anticuerpos pueden ser más lentas en desarrollarse y podrían durar más tiempo para alcanzar niveles adecuados. Por otro lado, para la IgG se observa disminución solo en pacientes jóvenes y adultos. A través de los datos obtenidos, se puede constatar que existe una tendencia donde las personas adultas mayores presentan una respuesta de anticuerpos de menor intensidad y de duración más limitada en comparación con los pacientes más jóvenes. Según Saavedra y García ⁶⁸, este suceso coincide con su estudio “Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune” el cual indica que el sistema inmunológico tiende a volverse menos eficaz con la edad, lo que puede influir en la capacidad de generar una respuesta de anticuerpos fuerte y sostenida. Por lo tanto, es posible que los pacientes más jóvenes tengan una respuesta de anticuerpos más robusta y duradera. Sin embargo, con respecto al sexo para ambos se observó una

disminución significativa para la IgG lo cual no coincide con el estudio de Lusignan et al. ²¹, el cual indica que debería haber diferencias en ambos sexos.

En relación al comportamiento de IgM e IgG en pacientes con antecedentes médicos como enfermedades hepáticas, renales, hiperlipidemias e hipertensión arterial, se determinó que presentan una disminución significativa para el IgM, sin embargo, para IgG se observa una disminución en el caso de los pacientes con peso normal y obesidad, y en pacientes con hiperlipidemias. Lo cual concuerda con lo establecido por Popkin et al. ²², el cual menciona que realizó para el estudio una revisión sistemática de las vías mecánicas para COVID-19 y las personas con obesidad; donde se evidenció que dichas personas con problemas de obesidad corrían un mayor riesgo de sufrir infecciones y enfermedades graves, además de COVID-19 positivo. Por otro lado, un estudio ejecutado por Apicella et al. ²⁴, coincide con lo estipulado Popkin et al. ²² debido a que menciona la probabilidad que el mal pronóstico de los pacientes con COVID-19 se deba a la naturaleza sindrómica de la diabetes, debido a factores como la hiperglucemia, la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como la obesidad, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, las cuales contribuyen al aumento del riesgo. En comparación de dos autores y los resultados de la actual investigación se evidencia que los padecimientos de ciertas afecciones podrían afectar la duración de la respuesta inmunitaria.

Por lo tanto, los resultados de este estudio indican que el comportamiento de IgM e IgG en pacientes convalecientes de COVID-19 varía según el tiempo de convalecencia, la edad, el sexo y los antecedentes médicos. Estos hallazgos proporcionan información valiosa sobre la dinámica de la respuesta inmunológica en estos pacientes y cómo ciertas afecciones pueden afectarla. Estos conocimientos son fundamentales para comprender mejor la inmunidad post COVID-19 y para orientar futuras investigaciones y estrategias de atención médica.

VII. CONCLUSIONES

- Se determinó el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG según la edad y sexo de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2; el cual revela una variabilidad significativa en la respuesta inmunológica. Se observó una disminución significativa de los niveles de IgM en el sexo femenino y en los grupos de edad más jóvenes. En cuanto a la IgG ambos sexos experimentaron una disminución significativa en los niveles de IgG, mientras que la disminución en la IgG solo se observó en jóvenes y adultos, pero no en adultos mayores. Por lo tanto, las diferencias observadas en los niveles de anticuerpos respaldan la conclusión de que la respuesta inmunitaria no es homogénea en la población convaleciente, y factores como la edad y el sexo influyen en ella.
- Se describió el comportamiento de IgM e IgG según los antecedentes de los pacientes convalecientes por SARS-CoV-2; donde se observó que las comorbilidades, como la diabetes, el sobrepeso y enfermedades hepáticas, pueden influir en los niveles de IgM e IgG. En particular, los pacientes diabéticos no muestran una disminución significativa en los niveles de IgM, y los pacientes con sobrepeso o enfermedad hepática tampoco experimentan una disminución marcada en los niveles de IgG. En contraste, otras condiciones como enfermedad renal, hiperlipidemia e hipertensión arterial presentan diferencias significativas en los niveles de IgM e IgG. Por lo tanto, se puede observar que las comorbilidades tienen un impacto en la respuesta inmunitaria de los pacientes convalecientes.
- Se describió el comportamiento de IgM e IgG según tiempo de convalecencia por SARS-CoV-2, donde se observó que la respuesta de IgM e IgG varía significativamente a lo largo del tiempo. Los pacientes con 3 a 6 meses de convalecencia mostraron una mayor presencia de anticuerpos IgM en comparación con los pacientes con 1 año de convalecencia, donde la presencia de IgM fue casi indetectable. Asimismo, se observa que la disminución de casos con valores de IgG mayor a 100 UI/mL se registra únicamente en pacientes con más de un año de convalecencia, pasando de 89,5% a 52,6%. En pacientes con

menos tiempo de convalecencia, el porcentaje de casos con valores de IgG mayor a 100 UI/mL aumenta. Estos resultados indican que la respuesta inmunitaria disminuye con el tiempo, sugiriendo que la inmunidad adquirida decrece a medida que transcurre más el tiempo desde la infección.

- Se comparó los valores de IgM e IgG de la primera y segunda determinación en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2, donde se muestra una disminución significativa en el valor promedio de IgM entre ambas pruebas, independientemente del sexo del paciente, el IMC y del tiempo de convalecencia. Además, se observa una disminución significativa en el porcentaje de pacientes con valores de IgG mayor a 100 UI/mL entre la primera y segunda prueba, disminuyendo del 86,5% al 73,1%. Estos hallazgos sugieren que la inmunidad a largo plazo podría estar disminuyendo en la población convaleciente, lo que plantea consideraciones importantes de dosis de refuerzo de vacunas.

VIII. RECOMENDACIONES

- Realizar el estudio con una muestra más amplia y durante un período de tiempo más prolongado para obtener resultados más sólidos y representativos. Esto permitirá obtener una visión más completa de la respuesta de los anticuerpos IgM e IgG en diferentes grupos de pacientes.
- Comparar con respuestas inmunitarias de otras infecciones virales similares, si están disponibles. Esto puede proporcionar información valiosa sobre las características específicas de la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2.
- Se recomienda realizar investigaciones adicionales para profundizar en el estudio del comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG producidos por el SARS-CoV-2. Esto podría incluir investigar su persistencia a largo plazo, su capacidad de neutralización del virus y su relación con la protección contra reinfecciones.

- Además, se sugiere investigar la posible asociación entre los niveles de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad, así como el impacto de otros factores, como comorbilidades y la administración de vacunas, en la respuesta inmunológica de los pacientes convalecientes.
- En general, es importante continuar con la investigación y el seguimiento de la respuesta de anticuerpos en pacientes convalecientes de COVID-19. Esto contribuirá a una mejor comprensión de los diversos tipos de inmunidad, tanto la natural como la adquirida, y proporcionará información valiosa para orientar estrategias de prevención y tratamiento efectivas.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Situación Actual del COVID-19 en el Perú 2020, 31 de octubre. [Actualizado: 31 de octubre del 2020, Citado: 31 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/salas-situacionales/enfermedades-transmisibles/covid-19/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>
2. García P, López J. Guía de Procedimiento de Plasmaféresis en Donantes Convalecientes de COVID-19. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú; 2020.
3. Medrano V, Verduguez A, Martínez B, Córdova M, Guzman M. Sistema Inmune, Infección por SARS-CoV-2 y Desarrollo de COVID-19. Gac Médica Boliv [Internet]. 2021; vol.44(no.2). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662021000200214
4. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. Inmunología de Kuby [Internet]. 6ta ed. León J, editor. Mexico D.C.: McGRAW-Hill interamericana Editores, S.A. de C.V; 2007. Disponible en: <https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/inmunologia.pdf>
5. Hirsch L. Análisis de sangre: Inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM). Nemours Fundación; 2020.

6. Vaisman C. Diagnostico Serológico: ELISA. [Citado el 08 de marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.estornuda.me/post/diagnostico-serologico-elisa>
7. Lisboa M, Tavaziva G. et al. Precisión diagnóstica de las pruebas serológicas para COVID-19: Revisión Sistemática y Metanálisis [Internet]; 2020;370:m2516. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2516>
8. ONU Noticias. Las muertes por COVID-19 sumarían 15 millones entre 2020 y 2021. Departamentos de Asuntos Económicos y Sociales. Disponible en: <https://www.un.org/es/desa/las-muertes-por-covid-19-sumar%C3%ADan-15-millones-entre-2020-y-2021>
9. Becerra A, Trujillo G, L. Sánchez G. Uso de pruebas de diagnóstico rápido en la selección de donantes de plasma convaleciente COVID-19. Rev. ODC;2020. 5(2):53-63.
10. Monserrat J., Gómez A, Oliva R. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Med (Madr) [Internet]. 2021;13(33). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158328/pdf/main.pdf>
11. Pastrian G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. Int. J. Odontostomat. [Internet]; 2020 [Citado el 13 de noviembre de 2020]; 14(3): 331-337. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
12. Baoqing S, Ying F, et al. Cinética de las respuestas IgM e IgG específicas del SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19, Microbios e infecciones emergentes; 2020. 9: 1, 940- 948. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1762515>
13. Lozada I, Núñez C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020;37((2)). Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpmpesp/2020.v37n2/312-319/es/>
14. Gudbjartsson D, Norddahl G, Melsted P, Gunnarsdottir k, et al. Respuesta inmune humoral al SARS-CoV-2 en Islandia. Islandia;2020. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116>

15. Bölke E, Matuschek C, Fischer J. Pérdida de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en COVID-19 leve. Universidad Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemania; 2020. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMc2027051>
16. Seow J, Graham C, Merrick B, Acors S, Steel K, Hemmings O, et al. Longitudinal evaluation and decline of antibody responses in SARS-CoV-2 infection. London; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.07.09.20148429>
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el uso de pruebas moleculares RT-PCR, pruebas de antígeno y pruebas serológicas para SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia; 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS21.pdf>
18. Egri N, Juan M. Inmunología en COVID-19; mucho más allá del diagnóstico de la infección de la vacunación. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2022; 158:324–326. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S0025775321006370>
19. Lumley S, Wei J, O'Donnell D, Stoesser N, Matthews P, Howarth A, Hatch S, et al. La duración, dinámica y determinantes de las respuestas de anticuerpos del SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud individuales; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224824>
20. Ibarrodo F, Fulcher J, Goodman D, Elliott J, Hofmann C, Hausner M, et al. Desintegración rápida de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en personas con COVID-19 leve. Escuela de Medicina David Geffen de la Universidad de California, Los Ángeles; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2025179>
21. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*; 2020 Sep;20(9):1034-42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
22. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes*

- Rev.;2020 Nov;21(11):e13128. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/obr.13128>
23. Deeks J, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.*;2020 Jun 25;(6):CD013652. Disponible en:
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
24. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 2020 Sep;8(9):782-92. Disponible en:
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2)
25. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, Zheng Y, Fu Q, Hu Z y Yi Y. Niveles de anticuerpos contra el virus del SARS-CoV-2 en el plasma de convalecencia de seis donantes que se han recuperado de COVID-19; 2020. 12 (8), 6536–6542. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.103102>
26. Bin L, Tigndong L, et al. Características serológicas de la infección por SARS-CoV-2 desde la exposición y el inicio de los síntomas posteriores. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>
27. Zhao J, Yuan Q, et al. Respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad del nuevo coronavirus 2019. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*; 2020. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
28. Okba N, Muller M, Li W, et al. Síndrome respiratorio agudo severo Respuestas de anticuerpos específicos del coronavirus 2 en pacientes con enfermedad por coronavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 2020, 26. Disponible en:
<https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
29. Xiao A, Gao C, Zhang S. Perfil de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2: el primer informe. *Journal of Infection*;2020. 81:1, 147-178. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
30. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Perfilado de la respuesta humoral temprana para diagnosticar la enfermedad por coronavirus nuevo (COVID-19). *Clin. Infect. Dis. O. Publ. Infect. Dis. Soc.*

- Am. 2020. Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2020. 71(15), 778-785. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
31. Liu J, Guo J, Xu Q, Cai G, Chen D. y Shen, Y. Detección de anticuerpos IgG durante el seguimiento en pacientes con infección por COVID-19. Cuidado crítico. Londres, Inglaterra;2020. 24 (1), 448. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03138-4>
32. Carías C, López F, Valvert F. Comportamiento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en trabajadores de salud pre y posvacunación en un centro oncológico de Guatemala. Laboratorio de Investigación Biológica en Cáncer, Guatemala; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/GMM.21000674>
33. Zuanich C., Garcia N., Olmos P., Arévalo D., et al. Respuesta humoral y persistencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados. Medicina; 2022. [Citado el 19 de junio del 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000100003&lng=es.
34. Anquise C. Prevalencia del COVID-19 en el Centro de Salud La Esperanza, Tacna 2020-2021 [Tesis de pregrado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2021. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/4674>
35. Murayari J, Alvarado O. Prueba antigénica frente al SARS-Cov-2 en pacientes que acuden al laboratorio del Hospital III Iquitos EsSalud de Enero a mayo del 2021 [Tesis de pregrado]. Iquitos: Universidad Científica del Perú; 2021. Disponible en: <http://repositorio.ucp.edu.pe/handle/UCP/1666>
36. Becerra G. Pardo H. Perfil clínico y epidemiológico en pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital Apoyo I Santiago Apóstol- Utcubamba 2020 [Tesis de pregrado]. Pimentel: Universidad Señor de Sipán; 2021. Disponible en: <https://repositorio.uss.edu.pe//handle/20.500.12802/8243>
37. American Thoracic Society. (2020). ¿Qué es el COVID-19? (¿Formalmente “el nuevo nCOV-2019 Coronavirus”?). ATS. <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/covid-19.pdf>

38. Louro A. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Guías clínicas. Fistera;2021. Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/covid-19/#35133>
39. Liu C. et al. Research and Development of Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Central Science;2020,6,315-331.
40. Guo Y.R. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil Med Res;2020, 7, 11.
41. Yin Y. & Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology;2018, 23, 130-137.
42. Fehr A.R. & Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol; 2015, 1282, 1-23.
43. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
44. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature;2020, 579, 270-273.
45. López I. ¿Se ha escapado el coronavirus de un laboratorio? [Internet]. Microbioblog.es. 2020 [Citado el 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://microbioblog.es/el-origen-del-coronavirus>
46. Organización Mundial de la Salud. (2021). Manejo clínico de la COVID-19. OMS. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
47. Saldías, F., Peñaloza, A., Farias, D., Farcas, K., Reyes, A., Cortez, J., Lara, B., Aguilera, P., & Leiva, I. Manifestaciones clínicas y predictores de gravedad en pacientes adultos con infección respiratoria aguda por coronavirus SARS-CoV-2. Rev Med Chile,2020.148(1387–1397). <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n10/0717-6163-rmc-148-10-1387.pdf>
48. Zamora, N., Masanes, R., & Ronsano, B. (2013). Características técnicas de las inmunoglobulinas intravenosas comercializadas en España (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Grupo Español de Medicamentos

- Hemoderivados (GEMEH) (ed.); 2da. Grupo español de Medicamentos Hemoderivados de SEFH. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gemeh/images/monografia_2013_film_web_2.pdf
49. Serra M. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Rev haban cienc méd* [Internet]; 2020 Jun.19(3):e3379. [Citado el 15 de febrero del 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000300004&lng=es. Epub 10-Jul-2020.
50. OMS. (2020). Organización Mundial de la Salud. https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
51. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. "Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study." *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 20, no. 5, 2020, pp. 565-574. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
52. De Donno A, Lobreglio G, Panico A, Grassi T, Bagordo F, Bozzetti MP, Massari S, Siculella L, Damiano F, Guerra F, et al. IgM and IgG Profiles Reveal Peculiar Features of Humoral Immunity Response to SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(3):1318. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031318>
53. WordPress. Epidemiología de las enfermedades transmisibles [Internet]. Tema 13. Apartado 1. 2010. Disponible en: <https://epifesz.files.wordpress.com/2011/01/transmisibilidad-ss.pdf>
54. Ibarra C, Velasquillo C, Tamay L. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Meadiagraphic* [Internet]. 2013; Vol. 2(Núm. 2):70–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2013/ir132d.pdf>
55. Amatriain S, Rodríguez E, Gronwald T, Machado S, Budde H. Benefits of physical activity and physical exercise in the time of pandemic. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy* [Internet]. 2020;12 (S1). Disponible en: <https://doi.org/10.1037/tra0000643>

56. Giri B, Pandey S, Shrestha R, Pokharel K, Ligler FS, Neupane BB. Review of analytical performance of COVID-19 detection methods. *Anal Bioanal Chem*; 2021; 413: 35–48
57. Molecular Devices. Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA). [Internet]. [Citado: 20 de junio del 2023]. Disponible en: [https://es.moleculardevices.com/applications/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa#:~:text=El%20ELISA%20\(ensayo%20de%20inmunoabsorci%C3%B3n%20ligado%20a%20enzima\)%20es%20uno,extra%C3%B1as%20dentro%20de%20una%20muestra.](https://es.moleculardevices.com/applications/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa#:~:text=El%20ELISA%20(ensayo%20de%20inmunoabsorci%C3%B3n%20ligado%20a%20enzima)%20es%20uno,extra%C3%B1as%20dentro%20de%20una%20muestra.)
58. SemFYC. Cálculo del índice de masa corporal. In: *Guía práctica de la salud* [Internet]. SemFYC; 2005. p. 253–4. Disponible en: https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2016/07/24_01.pdf
59. Instituto Nacional del Cáncer. Linfopenia [Internet]. NIH. 2023. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/linfopenia>
60. StudySmarter Sites. (2020). Linfocitos T. SSS. <https://www.studysmarter.es/resumenes/biologia/sistema-inmune/lifocitos-t/>
61. OMS - OPS. (2023). Información básica sobre la COVID-19. Organización Mundial de La Salud. <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
62. Clínica Universidad de Navarra. Inmunocomplejo [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/inmunocomplejo>
63. Organización Panamericana de la Salud. (2023). Hipertensión. OPS. <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>.
64. Centro para el manejo y control de enfermedades. (2022). La serología es el análisis de los sueros. CDC. <https://espanol.cdc.gov/flu/about/viruses/human-serology.html>
65. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en pacientes con COVID - 19. *Revista de virología médica*;2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25820>
66. AEUSKULISA. Manual de Instrucciones SARS-CoV-2 S1 IgA / IgG / IgM; 2020.

67. IBM Corp. Statistical Package for the Social Sciences Software (SPSS).
Versión 27.0; 2020.
68. Saavedra D & García B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter vol.30 no.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2014. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000400005

X. ANEXOS

ANEXO N°1 HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE DATOS

FECHA		CÓDIGO	
-------	--	--------	--

I. DATOS PERSONALES											
Apellidos y Nombres					N° DNI						
Dirección											
Ocupación				Teléfono		Procedencia					
Fecha Nacimiento				Edad		Sexo		F	M		
Peso		Talla	IMC		Presión arterial		SpO2				
II. HISTORIA DE SALUD											
2.1. Antecedentes Patológicos											
Hipertensión arterial		Enfermedad cardiovascular			Anemia						
Diabetes		Enfermedad respiratoria			Ninguno						
Obesidad		Enfermedad renal			Otros						
Enfermedad hepática		Hiperlipidemia									
2.2. Consumidor de drogas								Si	No		
Alcohol		Fuma			Cocaína						

Estupefacientes		Antidepresivos		Marihuana	
Otros					
2.3. Datos de Historia Clínica					
Prueba SARS-CoV-2		Positivo		Negativo	
Diagnóstico					
Paciente estuvo hospitalizado	Si		No	Paciente estuvo en UCI	Si
					No
Fecha de la última infección		Reinfección (Indicar número de veces y mes)		Paciente vacunado	Si
					No
Nº Dosis recibida		¿Qué vacunas recibió?			
2.4. Tratamiento farmacológico					Si
					No
Medicamento			Enfermedad		
III. RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO					
3.1 Método ELISA indirecto					
Prueba	Fecha	Primer Examen	Fecha	Segundo Examen	
IgM					
IgG					

Fuente: Elaboración propia (2020).

ANEXO N°2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Determinación de IgM e IgG por inmunoensayo ELISA indirecto en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, en el periodo de Abril a Mayo del 2022.

Objetivo de la investigación:

Determinar el comportamiento de los anticuerpos IgM e IgG mediante el inmunoensayo ELISA indirecto en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima.

¿Qué se propone en el estudio?

Determinar y cuantificar los valores de inmunoglobulina IgM e IgG en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 en 2 eventos diferentes después de haber sido contagiados.

¿Cómo se propone seleccionar a los participantes?

Los participantes serán seleccionados según criterios de inclusión y exclusión establecidos en la investigación.

Cantidad y edades de los participantes

La cantidad de los pacientes participantes del estudio será determinada según los criterios establecidos en el estudio; la edad será mayores de 18 años, los cuales se determinarán según la ficha de datos de los pacientes convalecientes procedentes del Cercado de Lima.

Procedimientos:

Si usted acepta participar en el estudio, se le tomará dos muestras de sangre por vía venosa en las fechas indicadas por el investigador.

Riesgos y ventajas:

No existen riesgos asociados a este estudio y, como beneficio, el participante recibirá los resultados de la evaluación de los anticuerpos IgM e IgG.

Compensación:

No se proporcionará compensación de ningún tipo por ser parte del estudio.

Confidencialidad:

La confidencialidad será estrictamente respetada. El nombre del participante no se utilizará en ningún informe al publicar los datos del estudio.

Participación voluntaria:

Es completamente voluntaria.

Derecho a retirarse del estudio:

El individuo tiene la facultad de abandonar la investigación en todo momento sin consecuencias negativas, siempre y cuando se coordine previamente con la investigadora.

A quién contactar sobre los derechos de preguntas:

Katherine Miriam Soto Soto,

AUTORIZACIÓN

Yo, _____, he leído el procedimiento descrito con anterioridad. La investigadora me ha brindado una explicación sobre la investigación y ha respondido a mis interrogantes. De manera voluntaria, otorgo mi autorización para formar parte del estudio ejecutado por Katherine Soto sobre la Determinación de IgM e IgG por inmunoensayo ELISA indirecto en pacientes convalecientes por SARS-CoV-2 procedentes del Cercado de Lima, en el periodo de Abril a Mayo del 2022. Me han entregado una copia de este procedimiento.

Firma del participante

DNI:

ANEXO N°3
COMITÉ DE ÉTICA



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

Oficio N° 002/FFB-UDI-2021

Lima, 06 de abril del 2021

Señorita
Katherine Miriam Soto Soto
Presente.-

Ref.: Correo c/f 14/01/2021

Asunto: EL QUE SE INDICA

Por medio de la presente le saludo muy cordialmente y en atención a la referencia, le informo que el Proyecto de investigación titulado: "Determinación de IgM e IgG mediante inmunoensayo ELISA tipo "sándwich" en pacientes convalcientes al tercer y sexto mes causado por SARS-CoV-2 procedentes del Hospital de Emergencias Villa El Salvador, 2020", ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de nuestra Facultad; el cual se encuentra certificado con el registro Nro. 001-CE-UDI-FFB-2021.

Sin otro en particular, hago propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima.

Atentamente,



Comunicado digitalizado por UNMSM
DE LA OFICINA DE LEGISLACIÓN Y
COMUNICACIÓN
Fecha: 06/04/2021 10:14:22 (UTC)

MG. CELIA BERTHA VARGAS DE LA CRUZ
DIRECTORA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

CVD/dva

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO DEL ALIMENTO Y EL TÓXICO"
Jr. Puno N° 1000, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 3287337 / (511) 6797000 anexo 826 Ap. Postal 559 – Lima 1
E-mail: decanofbb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



ANEXO N°4
IMÁGENES DE LA PARTE EXPERIMENTAL



Figura 12. Kit de Aeskulisa SARS-CoV-2 IgM.



Figura 13. Kit de Aeskulisa SARS-CoV-2 IgG.

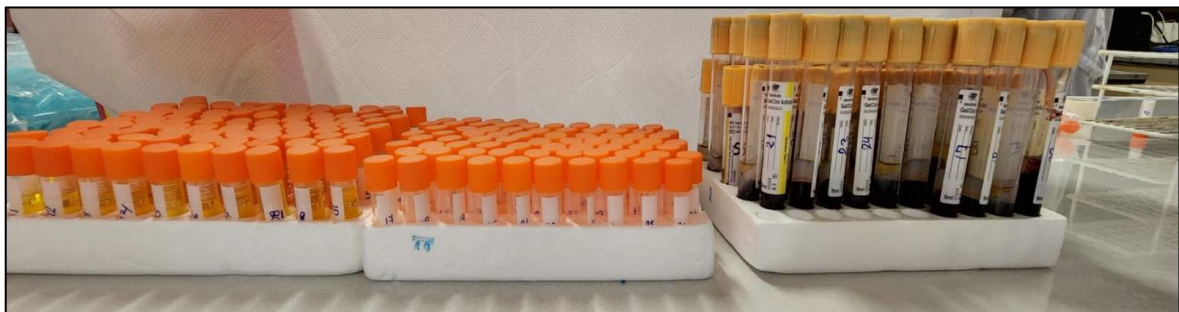


Figura 14. Muestras de suero de pacientes convalecientes de SARS-CoV-2.

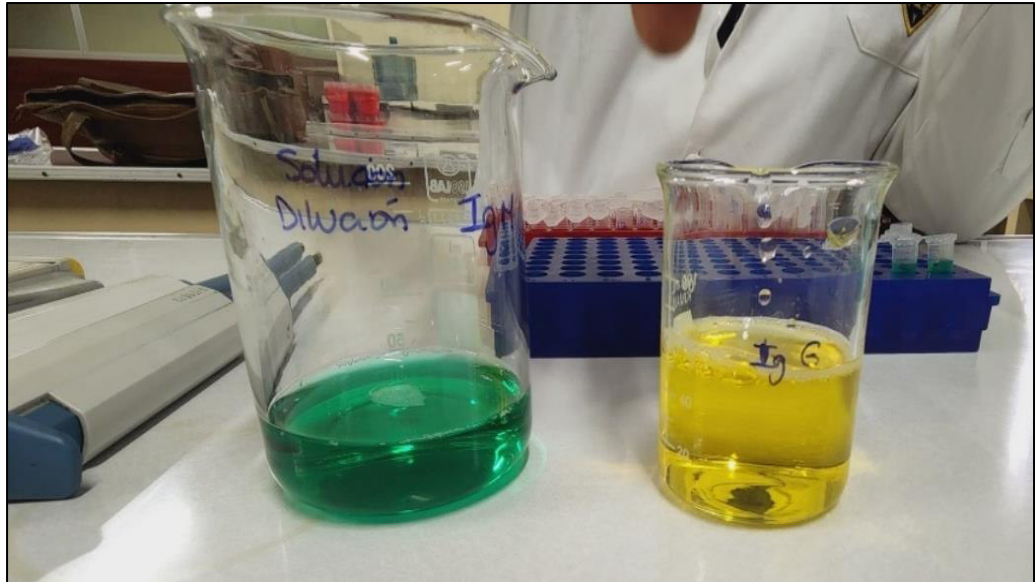


Figura 15. Tampón de dilución de muestra para IgM e IgG, respectivamente.

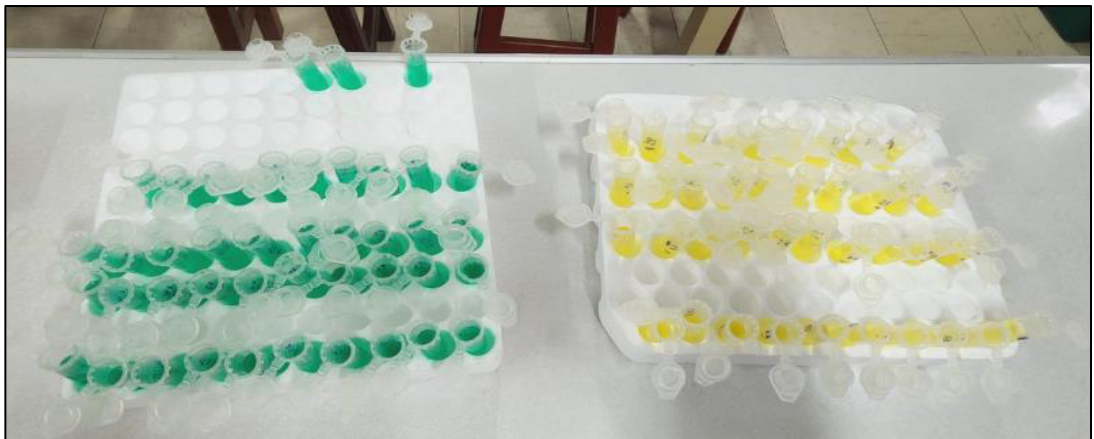


Figura 16. Muestras diluidas en el tampón de dilución para IgM e IgG respectivamente

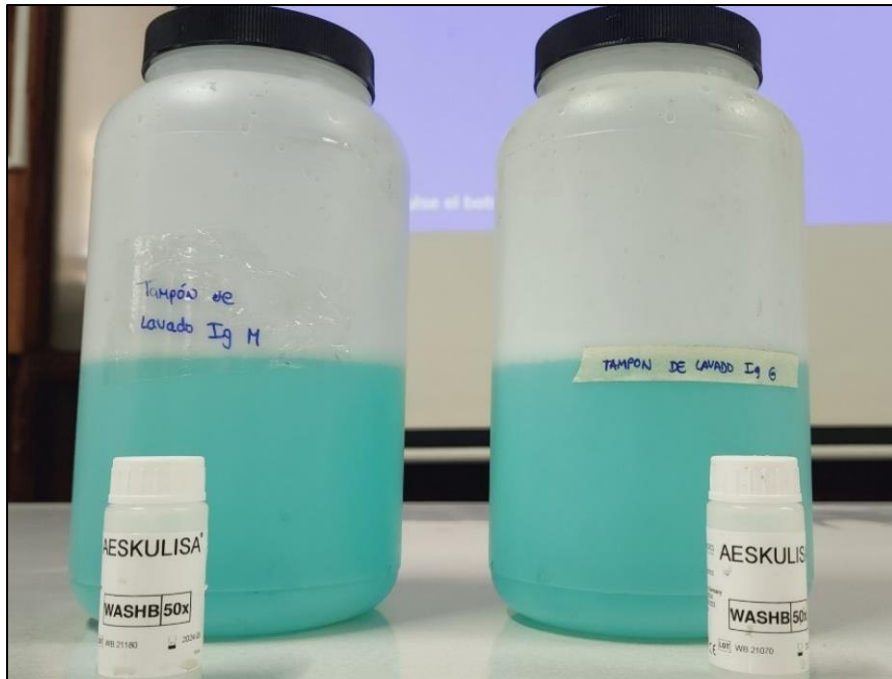


Figura 17. Solución de lavado de muestra para IgM e IgG, respectivamente.

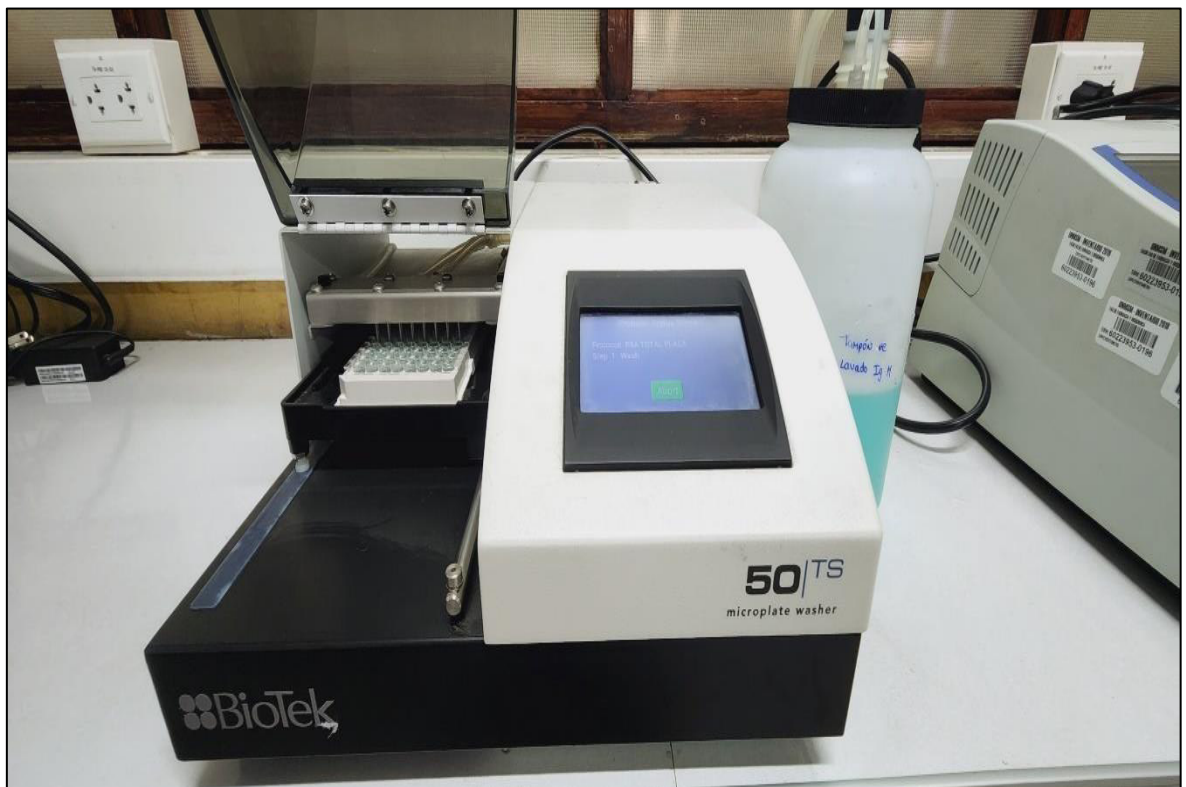


Figura 18. Lavador Automático de Microplacas Elisa

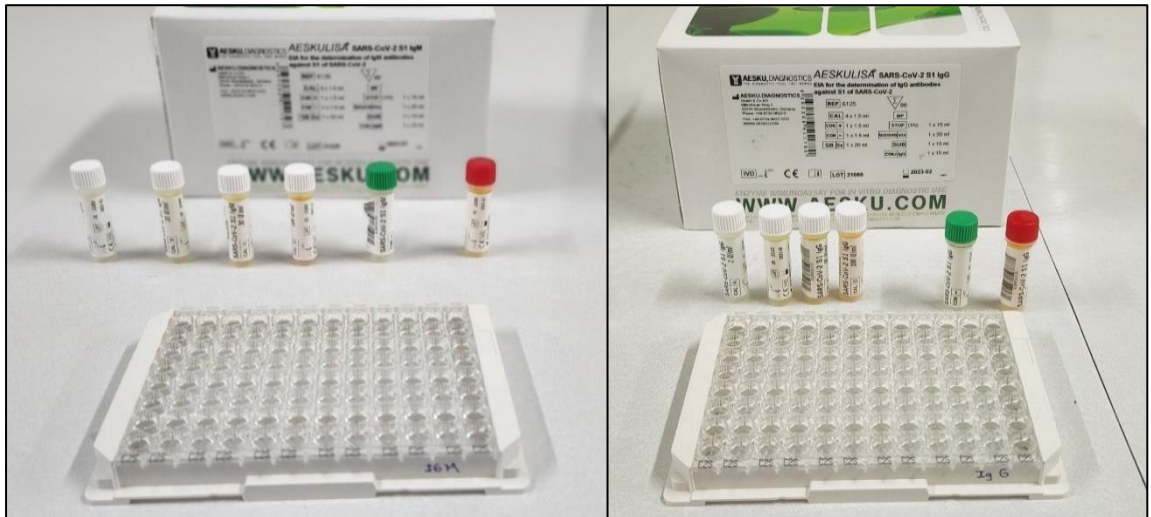


Figura 19. Calibradores (1UI/mL, 10UI/mL, 30UI/mL, 100UI/mL) y controles (positivo y negativo) listos para el uso por cavidad en las placas de microtitulación

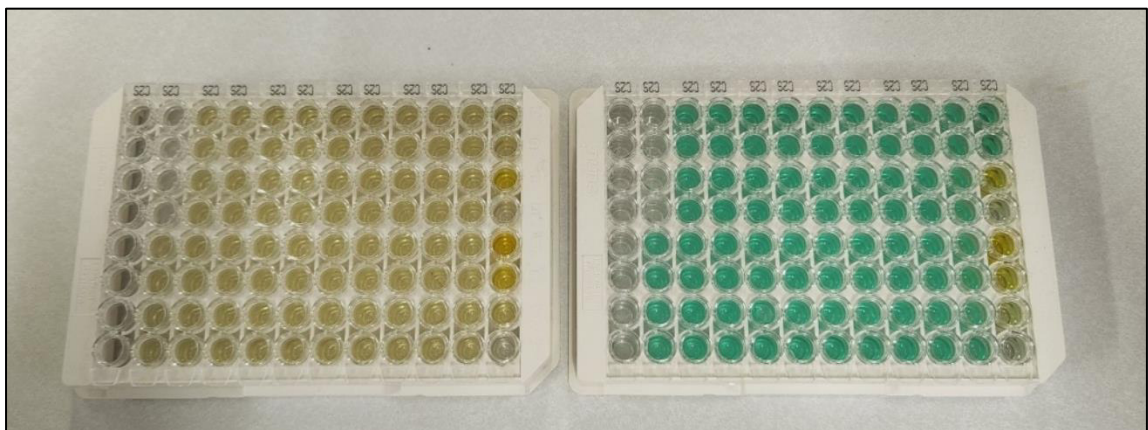


Figura 20. Muestras listas para ser incubadas durante 30 minutos a 20-32°C.

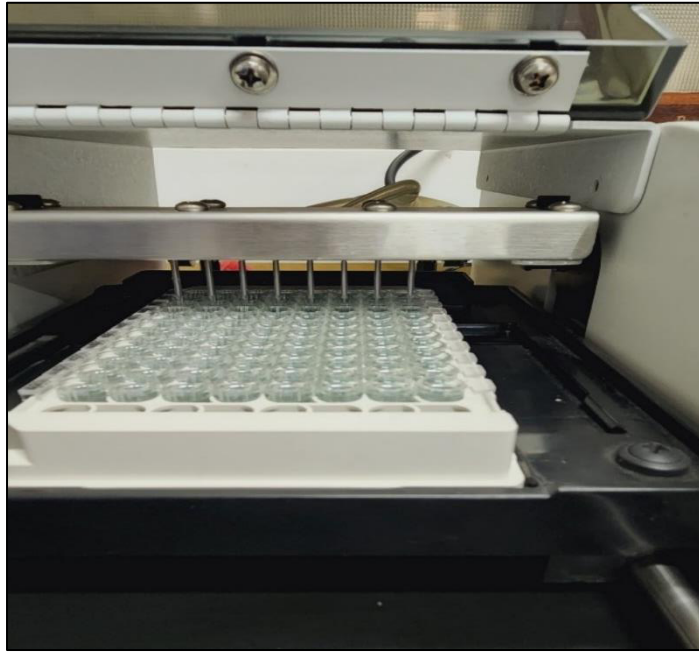


Figura 21. Lavado de muestras con la solución de lavado para IgM e IgG, respectivamente.



Figura 22. Se adicionó el conjugado, el cual es el anticuerpo de detección que está marcado con la enzima a las muestras de IgM e IgG.

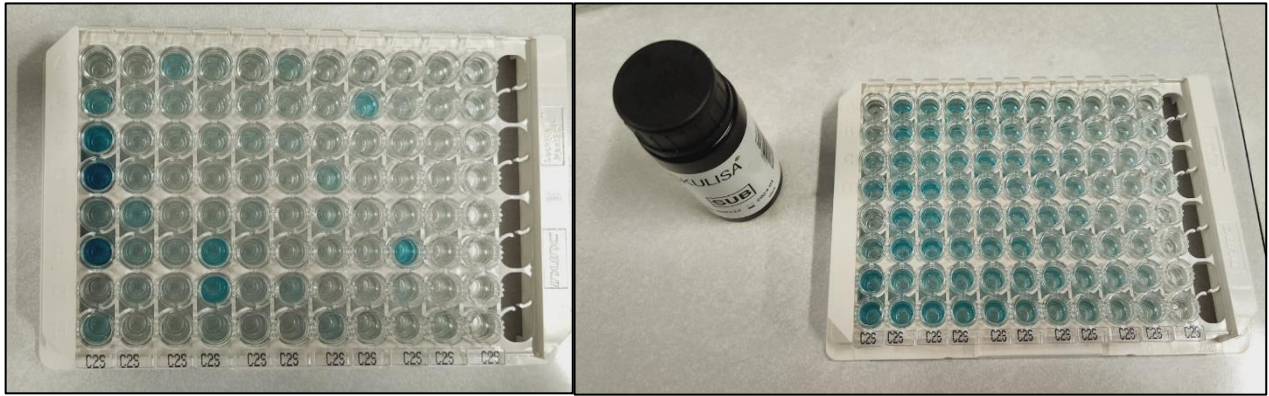


Figura 23. Se adicionó el sustrato, dando una reacción coloreada azul en ambas placas de microtitulación.



Figura 24. Se agrega solución de parada produciendo un cambio de coloración de azul a amarillo en ambas placas de microtitulación.

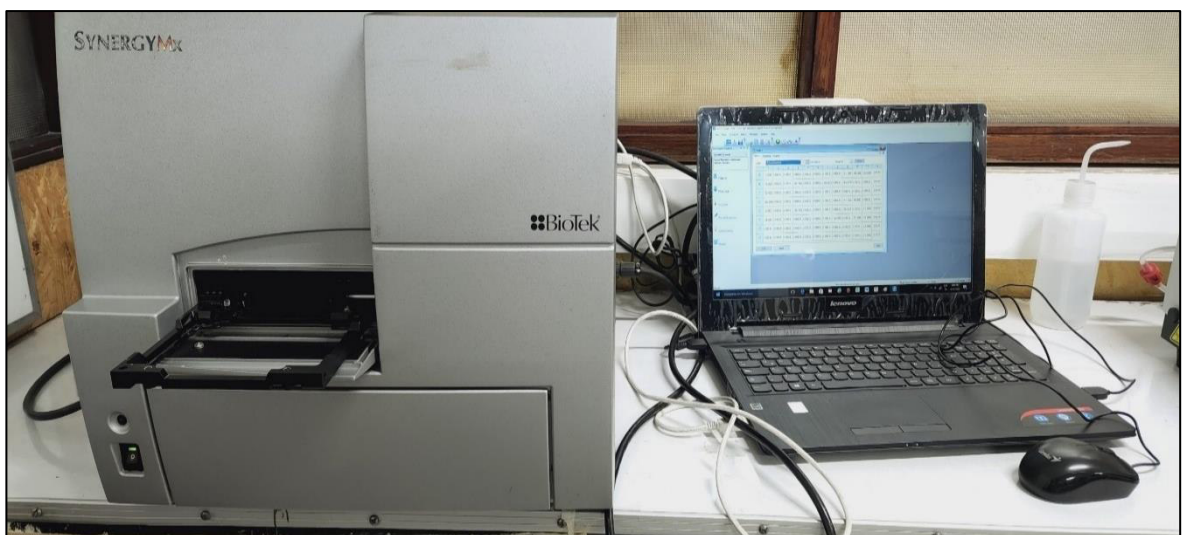
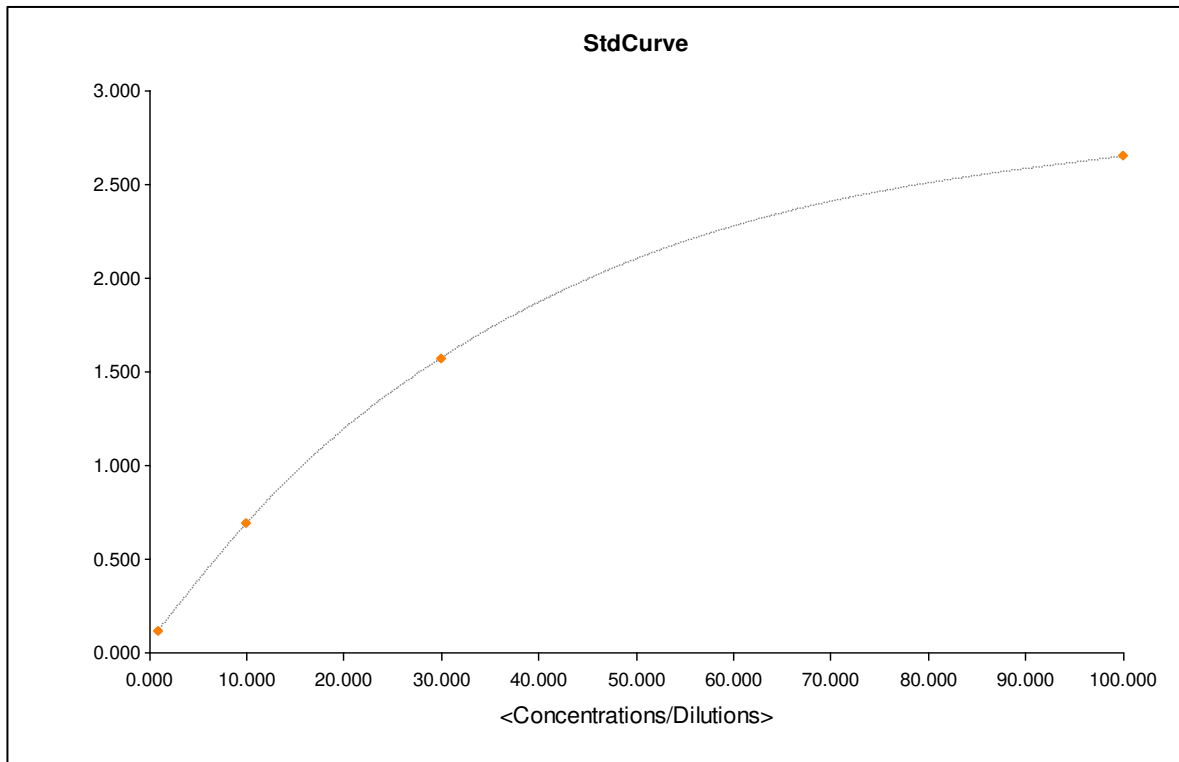


Figura 25. Lector de microplacas BioTek Instruments Synergy MX.

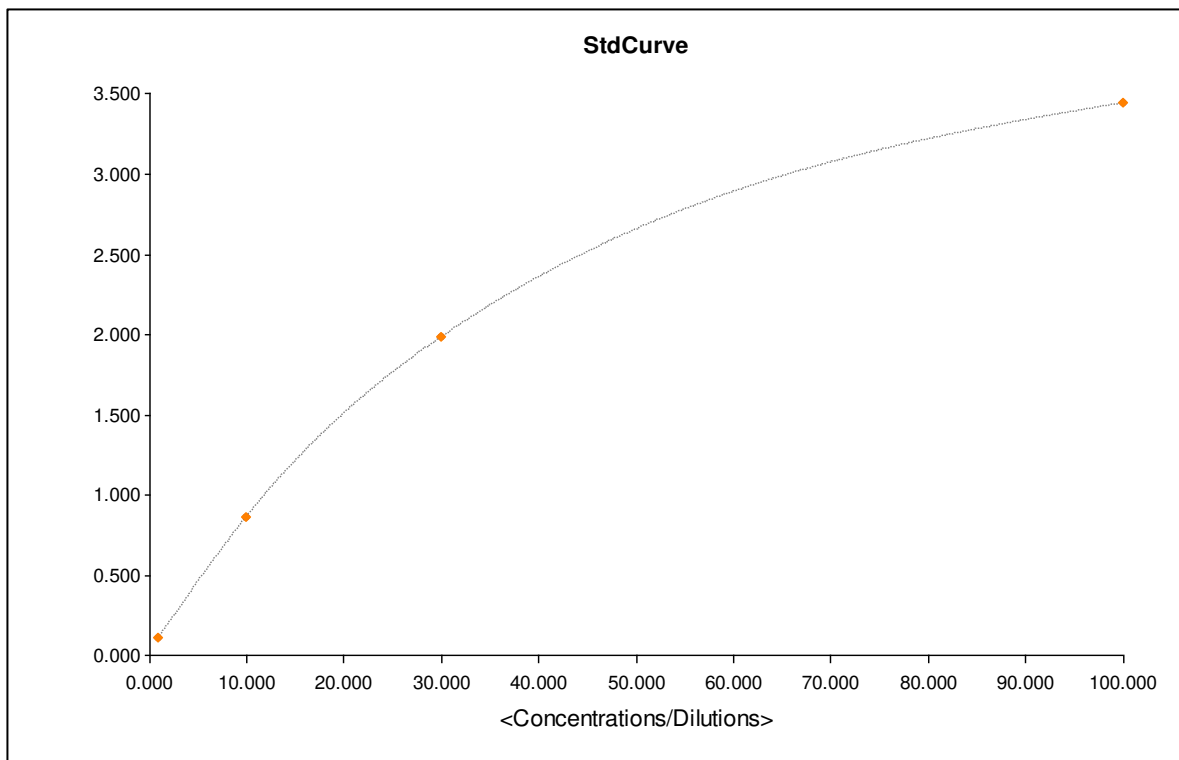


Figura 26. Se procedió a medir la densidad óptica a 450 nm en el Lector de microplacas BioTek.

ANEXO N°5
CURVA DE CALIBRACION PARA LA IgM



CURVA DE CALIBRACION PARA LA IgG



ANEXO N°6

Tabla 15. Concentración de IgM e IgG en pacientes convalecientes de SARS-CoV-2

PACIENTE	PRIMERA PRUEBA	SEGUNDA PRUEBA	IgM (1era Prueba), UI/mL	IgG (1era Prueba), UI/mL	IgM (2da Prueba), UI/mL	IgG (2da Prueba), UI/mL
1	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
2	12/04/2022	17/05/2022	6.251	>100.000	3.794	>100.000
3	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
4	12/04/2022	17/05/2022	1.217	>100.000	0.900	>100.000
5	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	67.752
6	12/04/2022	17/05/2022	1.187	>100.000	0.900	>100.000
7	12/04/2022	17/05/2022	6.015	>100.000	4.513	>100.000
8	12/04/2022	17/05/2022	2.962	>100.000	3.380	>100.000
9	11/04/2022	17/05/2022	1.911	99.9454	0.900	>100.000
10	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	>100.000
11	12/04/2022	17/05/2022	6.787	>100.000	3.476	>100.000
12	12/04/2022	17/05/2022	1.689	>100.000	0.900	>100.000
13	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
14	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	>100.000
15	11/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
16	11/04/2022	17/05/2022	1.011	>100.000	0.900	>100.000
17	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	57.89
18	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	>100.000
19	12/04/2022	17/05/2022	2.063	73.416	0.900	>100.000
20	12/04/2022	17/05/2022	0.900	99.3	0.900	54.037
21	12/04/2022	17/05/2022	1.792	>100.000	1.217	86.62
22	11/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
23	11/04/2022	17/05/2022	0.900	45.41	0.900	52.603
24	11/04/2022	17/05/2022	16.436	>100.000	11.199	56.609
25	11/04/2022	17/05/2022	19.573	>100.000	21.737	>100.000
26	12/04/2022	17/05/2022	1.377	>100.000	1.268	>100.000

27	11/04/2022	17/05/2022	0.900	68.069	0.900	>100.000
28	12/04/2022	17/05/2022	1.613	>100.000	1.040	96.796
29	12/04/2022	17/05/2022	1.731	>100.000	0.900	>100.000
30	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	>100.000
31	12/04/2022	17/05/2022	1.532	>100.000	0.900	68.953
32	12/04/2022	17/05/2022	1.195	>100.000	0.900	>100.000
33	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	97.688
34	12/04/2022	17/05/2022	1.056	>100.000	0.900	>100.000
35	12/04/2022	17/05/2022	3.677	81.796	1.534	>100.000
36	12/04/2022	17/05/2022	1.059	>100.000	0.900	55.027
37	12/04/2022	17/05/2022	1.867	>100.000	1.414	>100.000
38	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
39	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
40	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	>100.000
41	12/04/2022	17/05/2022	2.063	73.416	0.900	>100.000
42	12/04/2022	17/05/2022	6.251	>100.000	3.794	>100.000
43	12/04/2022	17/05/2022	1.792	>100.000	1.217	86.62
44	12/04/2022	17/05/2022	1.532	>100.000	0.900	68.953
45	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
46	12/04/2022	17/05/2022	1.613	>100.000	1.040	96.796
47	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
48	12/04/2022	17/05/2022	0.900	>100.000	0.900	>100.000
49	12/04/2022	17/05/2022	1.056	>100.000	0.900	>100.000
50	11/04/2022	17/05/2022	16.436	>100.000	11.199	56.609
51	12/04/2022	17/05/2022	1.000	>100.000	0.900	>100.000
52	12/04/2022	17/05/2022	1.377	>100.000	1.268	>100.000

Fuente: Elaboración propia (2023)

ANEXO N°7

CERTIFICADO DE CONTROL DE CALIDAD DE LAS PRUEBAS

QUALITY CONTROL CERTIFICATE / QUALITÄTSKONTROLLZERTIFIKAT

AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 IgM

REF 6126

LOT 21220

2023-01



Borderline Range / Grenzwertbereich

8 - 12 U/mL

Measurement Range / Messbereich

3 - 100 U/mL

CALIBRATORS

LOT



CAL	Code	Lot	Exp. Date	Concn.
A	CA 21050	21050	2023-01	1 U/mL
B	CB 21050	21050	2023-01	10 U/mL
C	CC 21050	21050	2023-01	30 U/mL
D	CD 21050	21050	2023-01	100 U/mL

CONTROLS

LOT



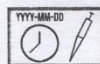
CON	Code	Lot	Exp. Date	Concn.	Range
+	PC 21050	21050	2023-01	48 U/mL	24 - 72 U/mL
-	NC 21050	21050	2023-01	-	0 - 8 U/mL

REAGENTS

LOT



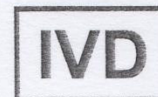
MP	21220	2024-05
SB 5x	RA M21170	2023-03
WASHB 50x	WB 21180	2024-05
CONJ IgM	A21010050	2023-01
SUB	TMB WK 502121	2024-03
STOP	STS 21190	2024-05



2021-06-18



AESKU DIAGNOSTICS
THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS



Dr. Anton Jovanovic


AESKU DIAGNOSTICS GmbH & Co. KG
Mikroforum Ring 2
D-55234 Wendelsheim
GERMANY



AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 IgG

REF 6125

LOT 21080

 2023-02



Borderline Range / Grenzwertbereich

8 - 12 U_{mL}

Measurement Range / Messbereich

3 - 100 U_{mL}

CALIBRATORS

LOT



CAL	Code	Lot	Exp.	Value
A	CA 21110	21110	2023-02	1 U _{mL}
B	CB 21110	21110	2023-02	10 U _{mL}
C	CC 21110	21110	2023-02	30 U _{mL}
D	CD 21110	21110	2023-02	100 U _{mL}

CONTROLS

LOT



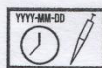
CON	Code	Lot	Exp.	Value	Range
+	PC 21110	21110	2023-02	52 U _{mL}	26 - 78 U _{mL}
-	NC 21110	21110	2023-02	0 - 8 U _{mL}	0 - 8 U _{mL}

REAGENTS

LOT



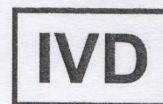
MP	21080	2024-01
SB 5x	SD P21087	2024-02
WASHB 50x	WB 21070	2024-02
CONJ IgG	A21101110	2023-02
SUB	TMB WK 502112	2024-01
STOP	STS 21100	2024-03



2021-04-19



AESKU DIAGNOSTICS
THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS



Dr. Cordula Lorenz

AESKU DIAGNOSTICS GmbH & Co. KG
Mikroforum Ring 2
D-55234 Wendelsheim
GERMANY

