



TRABAJO FIN DE GRADO

**SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA
INMUNOLÓGICA TRAS VACUNACIÓN
FRENTE A SARS-CoV-2 EN PERSONAL
SANITARIO**



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**SANDRA PÉREZ FERNÁNDEZ
TUTOR: LUIS CORRAL GUDINO**

CURSO 2021/2022

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
Justificación	4
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y MÉTODOS	5
Participantes	5
Intervención	5
Variables	6
Análisis estadístico	6
Fundamentos éticos	7
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	14
Limitaciones.....	16
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXOS	
Anexo I	20
Anexo II	23
Anexo III	25
Anexo IV	26
Anexo V	27
Anexo VI	29
Anexo VII	30
Anexo VIII	31

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. En diciembre de 2019 se notificaron los primeros casos de la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Una de las principales estrategias para paliar su impacto fue el desarrollo de vacunas.

OBJETIVOS. El objetivo principal del estudio fue valorar la efectividad de la vacunación y la evolución de los títulos de anticuerpos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio de cohortes prospectivo. Se incluyeron profesionales sanitarios voluntarios que tuvieran pauta vacunal completa en febrero de 2021. El estudio comenzó en marzo de 2021 y tiene prevista su finalización en junio de 2022. Hasta el momento se han realizado 3 mediciones consecutivas de los títulos de anticuerpos anti-S1 frente a SARS-CoV-2.

RESULTADOS. Se incluyeron 680 participantes, 87% mujeres, con una media de edad de 45 ± 11 años. Durante los primeros 13 meses de seguimiento, se registraron 162 nuevas infecciones, el 40% asintomáticas y el resto, leves. La mayoría de los nuevos casos ocurrieron entre diciembre de 2021 y marzo de 2022, en relación con la aparición de la variante ómicron. El riesgo de infección fue mayor en aquellos sin dosis de refuerzo y en < 35 años, $p < 0.001$. Los títulos de anticuerpos alcanzados no se relacionaron con la protección frente a nuevas infecciones. Los niveles de anticuerpos se redujeron un 75% (-63 – -87 IC95%) entre el segundo y el octavo mes de seguimiento, con mayores títulos en pacientes vacunados con la vacuna mRNA-1273 y en los que se habían infectado previamente, $p < 0.001$.

CONCLUSIÓN. Aunque la efectividad de la vacuna para evitar nuevos casos disminuyó notablemente tras la aparición de la nueva variante ómicron, no se detectaron casos graves. Los niveles de anticuerpos disminuyeron significativamente con el paso de los meses.

PALABRAS CLAVE. COVID-19, vacunación, vacunas ARNm, inmunidad humoral.

INTRODUCCIÓN

La pandemia COVID-19 se originó en Wuhan (China) en diciembre de 2019 donde se notificaron varios casos de neumonía de origen desconocido asociados a un mercado local de mariscos[1]. El 7 de enero de 2020 la OMS confirmó que el agente etiológico del brote era un nuevo coronavirus de la familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus* que se denominó SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). El 13 de enero se documentó el primer caso fuera de China[2], y rápidamente se propagó por todo el mundo produciendo gran impacto sanitario, social y económico. El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró pandemia. Hasta la actualidad (mayo, 2022) la OMS ha contabilizado 511 479 320 casos confirmados y 6 238 832 muertes a nivel mundial[3].

Dentro de la estrategia para su prevención, la herramienta fundamental, a parte del uso de mascarilla, el lavado de manos y la distancia social, ha sido el desarrollo de vacunas que fue posible gracias al conocimiento sobre la estructura y patogenia del virus.

Hasta la actualidad, 5 vacunas han sido aprobadas por la EMA: *Comirnaty (BNT162b2)* de Pfizer/ BioNTech y *Spikevax (mRNA-1273)* de Moderna que se basan en ARNm de la proteína *Spike* encapsulado en lipidomas, las vacunas *ChAdOx1 nCoV-19/Vaxzevria* de AstraZeneca y *Ad26.COV2.S* de Janssen (Johnson & Johnson) que utilizan un adenovirus como vector del ADN de la proteínas *Spike*, y *Nuvaxovid (NVX-CoV2373)* de Novavax que contiene la proteína recombinante *Spike*. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada en diferentes ensayos clínicos: para las vacunas de ARNm 85% (82–88 IC 95%) y para las de vectores adenovirales 73% (69–77 IC 95%)[4]. Para la vacuna de Novavax, 89,7% (80,2–94,6 IC95%)[5]. Inicialmente, todas, excepto la de Janssen, constaban de dos dosis para completar la pauta. Pero posteriormente, las vacunas de Moderna y Pfizer se han administrado como dosis de refuerzo[6].

La mayoría de los efectos adversos a la vacunación notificados fueron leves: pirexia, cefalea, mialgia, malestar y dolor en la zona de vacunación[7] y aparecieron en los primeros 10 días. Otro efecto descrito, aunque de presentación infrecuente, fue la miocarditis/pericarditis en vacunas de ARNm, más frecuente en varones jóvenes y en los primeros 14 días tras la segunda dosis[8].

En España, la vacunación comenzó el 27 de diciembre de 2020, e inicialmente se centró en la población más vulnerable: ancianos, pacientes con comorbilidad y personal sociosanitario. Hasta la actualidad (mayo, 2022) el 85,4% de la población española está vacunada con pauta completa[9]. A nivel mundial, las cifras son más bajas: 65,5% han recibido al menos una dosis de la vacuna, pero en países de ingresos bajos la cifra

desciende a 15,7%, lo que muestra la gran desigualdad en el acceso a la vacunación[10].

Durante su evolución, el SARS-CoV-2 ha mutado condicionando la aparición de nuevas variantes. Algunas de ellas han sido consideradas variantes preocupantes (VOC) por propiciar un aumento de la transmisión e infectividad o de la letalidad. Para algunas de estas nuevas variantes la eficacia de la vacuna es menor[11,12], pero parece seguir siendo eficaz en la prevención de infección grave.

Durante el seguimiento, se aprobó la administración de una primera dosis de refuerzo al menos 5 meses después (2 meses para Janssen) de haber recibido la última dosis de la pauta completa inicial[6]. En octubre de 2021 comenzó a administrarse siguiendo la misma estrategia que en la vacunación previa.

JUSTIFICACIÓN

La eficacia de las vacunas para prevenir la infección severa y disminuir la mortalidad asociada parece demostrada, pero surge la pregunta de cuánto durará esa inmunidad, cómo será la evolución de los niveles de anticuerpos en periodos de estudio más prolongados, y, por tanto, si serán necesarias nuevas dosis de refuerzo u otras medidas de Salud Pública.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Estudiar la evolución en los niveles de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 en diferentes puntos de corte a lo largo de un año de seguimiento tras la vacunación con pauta completa.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el comportamiento de la variable principal (nivel de anticuerpos anti-S1) en función del resto de variables: sexo, edad, comorbilidad, antecedente de infección por SARS-CoV-2 previa y vacuna recibida.
- Estudiar la efectividad de la vacuna en forma de nuevos casos de infección durante el seguimiento y sus características (infección sintomática, hospitalización, UCI...).
- Estudiar el perfil de reacciones adversas a la vacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo en personal sanitario del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid con un periodo de seguimiento de 15 meses tras vacunación con pauta completa frente a SARS-CoV-2.

PARTICIPANTES

- Criterios de inclusión: mayores de 18 años trabajadores del HURH durante el periodo de vacunación del SARS-CoV-2 establecido por las autoridades sanitarias que hayan recibido pauta completa de cualquiera de las vacunas establecidas elegidos aleatoriamente hasta completar el tamaño muestral, que hayan firmado el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: menores de 18 años, que no sean trabajadores del HURH, gestantes y de baja laboral por cualquier razón en el momento de la vacunación.

INTERVENCIÓN

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado tomando como referencia el total de profesionales que trabajan en el HURH con contrato en vigor a fecha 1 de febrero del 2021 (2530) con una prevalencia esperada de inmunidad del 90%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 3% obteniendo un tamaño muestral de 188 incrementando en un 15%, por las posibles pérdidas esperadas, hasta un total de 221 trabajadores.

Una vez calculado el tamaño muestral, los participantes fueron reclutados de forma aleatoria a través de invitación voluntaria a participar a partir de la base de datos del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del HURH. Tras aceptar dicha invitación, se firmó el consentimiento informado y se rellenó una encuesta sobre datos de salud (la encuesta realizada se muestra en el anexo I).

Tras la gran participación, el tamaño muestral finalmente fue de 680. Y el estudio comenzó en marzo de 2021.

El estudio consistió en la realización de 4 análisis seriados de respuesta inmunológica humoral (inmunoglobulinas IgG anti-S). La técnica utilizada para la determinación de anticuerpos IgG se basa en el ensayo SARS-CoV-2 IgG II Quant® que permite detectar anticuerpos neutralizantes frente a la región de la subunidad S1 de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 que se une al receptor RBD. La unidad de medida utilizada

fue U/ml con un intervalo de medida de la técnica de 21 a 40 000U/ml, siendo el punto de corte para considerarlo positivo ≥ 50 U/ml.

Además, en cada extracción, cada participante rellenó una nueva encuesta sobre nuevas infecciones por SARS-CoV-2 diagnosticadas por PCR, prueba de antígenos y/o anticuerpos anti-N positivo.

Inicio del estudio	1º análisis	2º análisis	3º análisis	4º análisis
Marzo 2021	Marzo – abril 2021	Septiembre – octubre 2021	Febrero – marzo 2022	Mayo 2022

Tabla 1. Cronología del estudio.

En este trabajo solo se incluye hasta el 3º análisis. El análisis de los datos y su redacción se realizó en abril-mayo 2022.

VARIABLES

- Principal: inmunoglobulinas IgG
- Secundarias:
 - o Edad, género, categoría profesional, puesto de trabajo, servicio actual de trabajo
 - o Índice de comorbilidad de Charlson
 - o Antecedentes de infección por SARS-CoV-2 previo a la vacunación
 - o Fármacos
 - o Efectos adversos a la vacunación
 - o Casos nuevos de infección por SARS-CoV-2 durante el periodo de estudio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron almacenados en una base de datos Excel y el análisis estadístico se realizó con Jamovi versión 1.6.23®.

Estudio descriptivo:

- Variables cuantitativas: se describieron como media \pm desviación estándar (DS) en caso de distribución normal, o como mediana y rango si la distribución no fue normal, para lo que se realizó una prueba de Kolmogorov Smirnov.
- Variables cualitativas: se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (%).

Estudio inferencial:

- a) Para estudiar la evolución en los niveles de anticuerpos en los diferentes puntos de corte se utilizó la prueba t de Student para datos apareados. Los nuevos casos de infección durante el seguimiento fueron excluidos de este análisis. Se realizó regresión lineal múltiple para evaluar la asociación de la respuesta de anticuerpos con el resto de las variables estudiadas.
- b) Comparación de pacientes que han pasado la infección, previo a la vacunación y comparación entre distintas vacunas:
 - Variables cuantitativas: se utilizó la t de Student o ANOVA para valores distribuidos normalmente y la prueba de U-de-Mann-Whitney o Kruskal Wallis para los de distribución no normal.
 - Variables cualitativas: se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado para tablas de contingencia 2x2 y contraste de proporciones para estipular la relación asociación entre variables cualitativas, o la prueba exacta de Fisher, en el caso que más de un 25% de las frecuencias esperadas fueran menores de 5.
- c) Predicción eficacia de la vacunación tras un año de su administración (pauta completa):
 - Se realizó un análisis univariante y multivariante mediante regresión logística. Se realizó un estudio multivariante mediante regresión logística con las variables independientes asociadas a las variables dependientes; a su vez se realizó un análisis de la Varianza para medidas repetidas de variables continuas.
 - Se utilizó Log rank test y curvas de Kaplan Meier para comparar la probabilidad de nuevos casos durante el seguimiento.

Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con $p < 0.05$.

FUNDAMENTOS ÉTICOS

El estudio ha pasado el Comité de Ética del HURH en el mes de junio de 2021 con el número de referencia 21-EO031. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado para su participación.

RESULTADOS

Se incluyeron 680 voluntarios de los 3204 trabajadores sanitarios vacunados. En la figura 1 de detalla la cronología del estudio y las pérdidas durante el seguimiento.

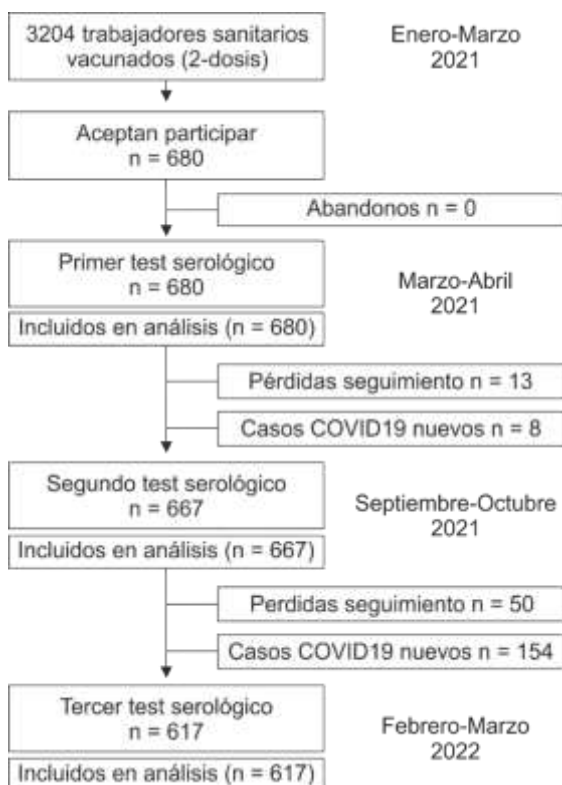


Figura 1. Diagrama de flujo

El 87% de los participantes fueron mujeres, con una media de edad de 45 años. El resto de las características basales de los participantes se detalla en la tabla 2. En el anexo II se muestran desglosadas por el antecedente de infección y la vacuna recibida.

CARACTERÍSTICAS	n = 680
Edad (años)	
- Media ± DS	45.4 ± 11.1
- Rango	20 - 65
Grupos de edad	
- ≤ 40 años	220 (32%)
- 41 – 60 años	398 (59%)
- > 60 años	271 (9%)
Sexo	
- Mujeres	589 (87%)
- Hombres	91 (13%)

Categoría profesional	
- Administrativo	56
- Porter	26
- Enfermero	256
- Fisioterapeuta	27
- Médico	101
- TCAE	94
- Otros	119
Comorbilidad	
- Infarto de miocardio	0
- Insuficiencia cardiaca	0
- Enfermedad vascular	37 (5%)
- Demencia	0
- EPOC	23 (3%)
- Úlcera gástrica	13 (2%)
- Diabetes	15 (2%)
- Ictus	3 (0.4%)
- Enfermedad autoinmune	7 (1%)
- Insuficiencia hepática	6 (0.9%)
- Hemiplejia	0
- Insuficiencia renal crónica	1 (0.1%)
- Cáncer	19 (3%)
- Leucemia	2 (0.3%)
- Linfoma	2 (0.3%)
- VIH	1 (0.1%)
- HTA	47 (7%)
- Dislipemia	63 (9%)
Índice de comorbilidad de Charlson	0.7 ± 1.0
Tratamiento habitual por enfermedad crónica	393 (58%)
Antecedente infección SARS-CoV-2	
- Sintomático	125 (18%)
- Asintomático	95 (76%)
- Ingreso hospitalario	30 (24%)
	4 (0.03%)
Serología previa (positiva o negativa)	419 (62%)
Vacuna	
- Moderna (<i>mRNA-1273</i>)	119 (18%)
- Pfizer (<i>BNT162b2</i>)	561 (82%)
Efectos adversos a la vacunación	624 (92%)

Tabla 2. Análisis descriptivo de la muestra.

La media en el nivel de anticuerpos IgG anti-S1 a los 2 meses de la vacunación con pauta completa fue de 14 133U/ml \pm 10 491 (13 342 – 14 922 IC95%).

El estudio del comportamiento de la variable principal (nivel de anticuerpos anti-S1) a los 2 meses de la vacunación, en función del resto de variables consideradas potencialmente relacionadas (sexo, edad, comorbilidad, antecedente de infección por SARS-CoV-2 previa y vacuna recibida) se detalla en la tabla 3. Solo resultó estadísticamente significativa, con valores de $p < 0.001$, la asociación del nivel de IgG anti-S1 con el antecedente de infección previa por SARS-CoV-2 y la vacuna recibida.

Variable	Niveles de IgG anti-S1 a los 2 meses de la vacunación (n = 680)	p valor
Sexo		
Mujer	14 205 \pm 10 421	0.646
Hombre	13 661 \pm 10 977	
Edad		
≤ 40	14 555 \pm 9 371	0.084
41 - 60	13 524 \pm 10 518	
> 60	16 539 \pm 13 447	
Comorbilidad (índice de Charlson)		
0 puntos	13 883 \pm 9 502	0.752
1-2 puntos	14 365 \pm 11 537	
> 2 puntos	14 979 \pm 12 133	
Antecedente infección previa		
Sí	24 140 \pm 12 448	< 0.001
No	11 856 \pm 8 491	
Vacuna recibida		
mRNA-1273	19 908 \pm 11 166	< 0.001
BNT162b2	12 907 \pm 9 929	

Tabla 3. Niveles de anticuerpos a los 2 meses de la vacunación con pauta completa en función del resto de variables secundarias.

La media en los niveles de anticuerpos tras 8 meses fue 2309U/ml \pm 5280 (1956 – 2653 IC95%) suponiendo un descenso del 75% (-63 – -87 IC95%) en los niveles de anticuerpos, $p < 0.001$. La variación en los niveles de anticuerpos en relación con las variables secundarias se detalla en la tabla 4.

Variable	Descenso en los niveles de IgG anti-S1 (del 2º al 8º mes) n=659	p valor
Sexo		
Mujer	-81 ± 74	0.461
Hombre	-75 ± 60	
Edad		
≤ 40	-76 ± 111	0.503
41 - 60	-83 ± 47	
> 60	-82 ± 19	
Comorbilidad (índice de Charlson)		
0 puntos	-81 ± 85	0.944
1-2 puntos	-79 ± 57	
> 2 puntos	-84 ± 25	
Antecedente infección previa		
Sí	-62 ± 137	0.075
No	-85 ± 46	
Vacuna recibida		
mRNA-1273	-82 ± 47	0.371
BNT162b2	-71 ± 140	

Tabla 4. Descenso en los niveles de anticuerpos del 2º al 8º mes de seguimiento en función del resto de variables secundarias.

A los 13 meses, y tras la dosis de refuerzo (administrada a 589 participantes – 95%), la media de los niveles de anticuerpos fue de 18 898U/ml ± 12 839 (17 907 – 19 889 IC95%). En función del antecedente de infección por SARS-CoV-2 previo al inicio del estudio: los pacientes no infectados previamente tuvieron una media de anticuerpos de 20 088 ± 13 064, mientras que en los que sí tuvieron infección previa fue de 13 469 ± 10 166.

En las figuras 2 y 3 se muestra la evolución en los niveles de anticuerpos en relación con el antecedente de infección previa y la vacuna recibida.

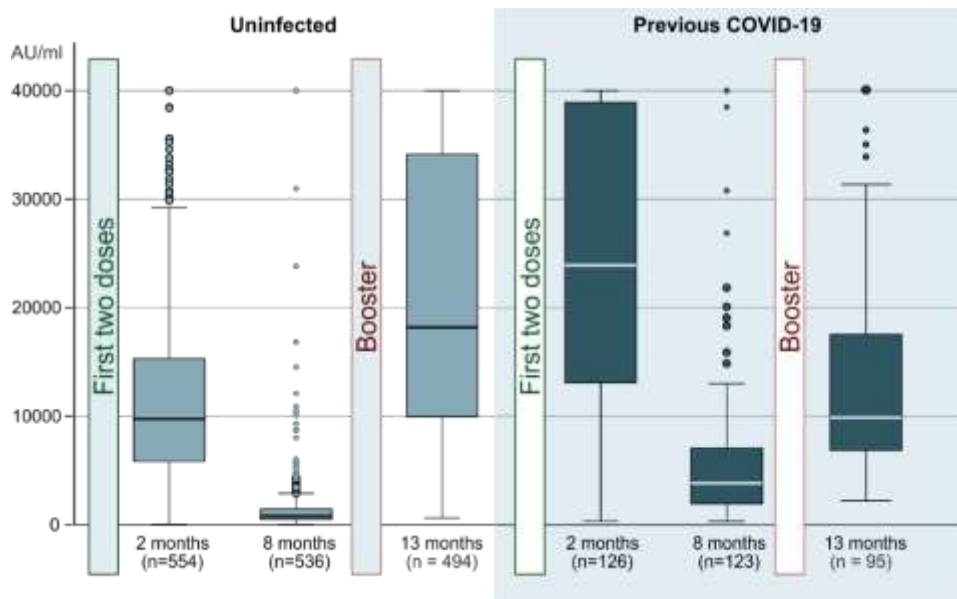


Figura 2. Evolución en los niveles de anticuerpos durante el seguimiento en participantes con infección por SARS-CoV-2 previa al inicio del estudio y en no infectados previamente.

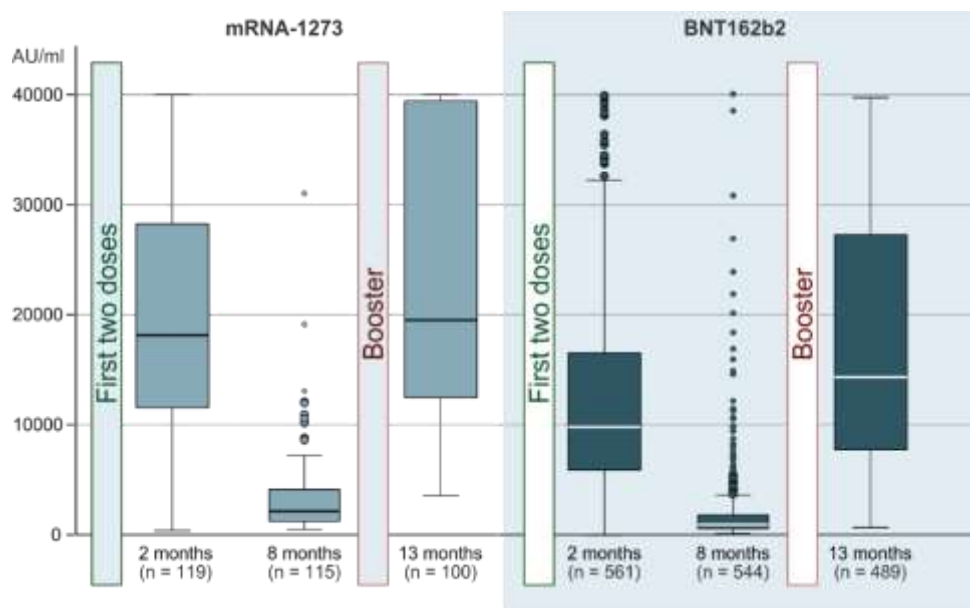


Figura 3. Evolución en los niveles de anticuerpos durante el seguimiento en participantes vacunados con mRNA-1273 (Moderna) y en vacunados con BNT162b2 (Pfizer).

Respecto a los nuevos casos de infección durante el seguimiento, a través de la encuesta realizada en la segunda extracción se notificaron 8 casos (hasta septiembre 2021), pero en el siguiente periodo (hasta marzo 2022) se produjeron 114 nuevos casos

más 40 que se diagnosticaron por anticuerpos anti-N1 (producidos por inmunidad natural).

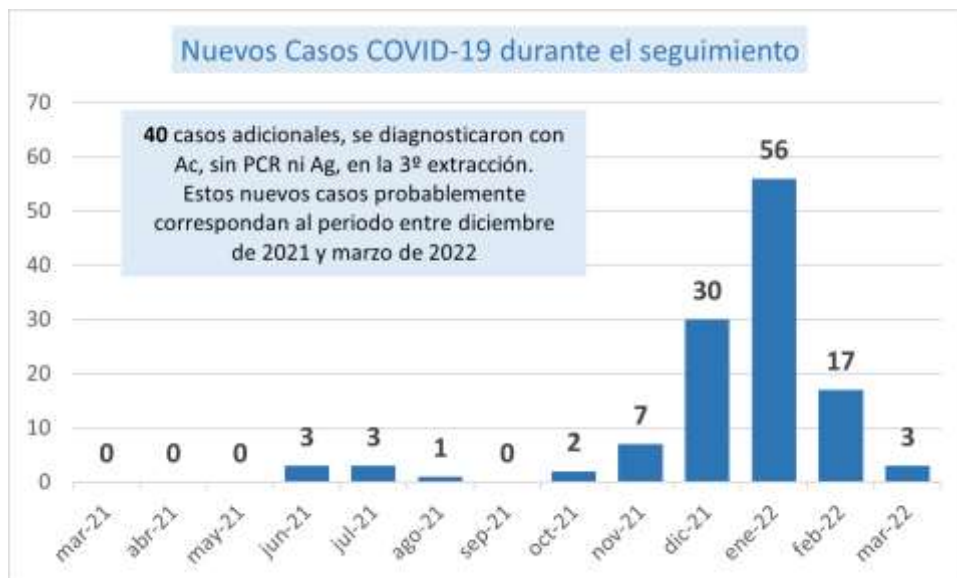


Figura 4. Nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 durante el seguimiento.

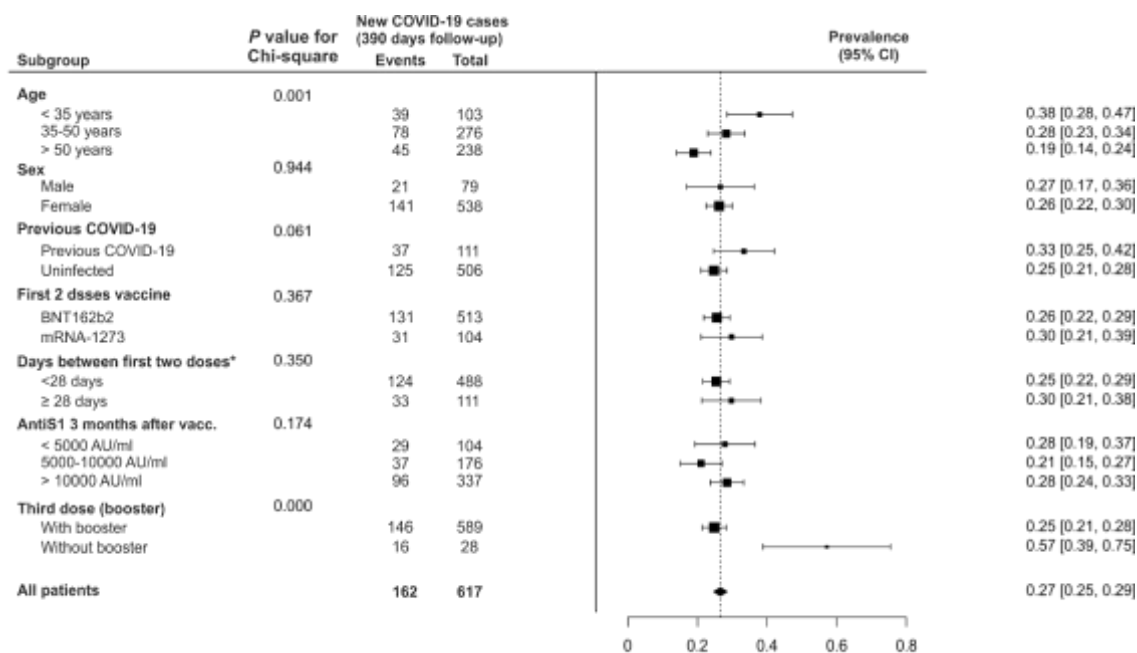
Las características de los nuevos casos durante el segundo periodo de seguimiento se detallan en la figura s1 del anexo III.

Respecto al riesgo de nueva infección por SARS-CoV-2 durante el periodo de seguimiento, las únicas variables con asociación estadísticamente significativa fueron haber recibido o no la dosis de refuerzo de la vacuna y la edad. En las figuras s2 y s3 del anexo IV se muestran los nuevos casos en relación con la vacuna recibida y el antecedente de infección previa.

El 57% (39 – 75% IC95%) de los participantes que no recibieron la dosis de refuerzo tuvieron nueva infección por SARS-CoV-2 durante el seguimiento posterior, frente al 25% (21 – 29% IC95%) en aquellos que recibieron la dosis de refuerzo con la misma marca de vacuna y al 19% (2 – 36% IC95%) con distinta marca de vacuna, $p < 0.001$.

En menores de 35 años la incidencia de nuevos casos de infección fue de 38% (28 – 47% IC95%), frente al 19% (14 – 24% IC95%) en mayores de 50 años; en edades intermedias, de 35 a 50 años, fue de 28% (23-34% IC95%), $p = 0.001$.

El resto de las variables: sexo, infección previa, vacuna recibida en las dos primeras dosis, intervalo de tiempo entre las dos primeras dosis y nivel de anticuerpos a los 3 meses de la pauta completa no mostraron asociación con el riesgo de nuevas infecciones, $p > 0.05$. Se muestra en la figura 5.



* 19 (3%) patients received only one first dose because previous COVID-19

Figura 5. Diagrama de bosque que muestra el riesgo de nueva infección en función de una serie de variables secundarias.

Respecto al perfil de efectos adversos a la vacunación: el 92,4% refirió haber tenido algún efecto adverso, aunque en su mayoría leves. El perfil de efectos adversos en función de la vacuna recibida y el antecedente de infección previa se detalla en las tablas s2 y s3 del anexo V.

Entre los vacunados con mRNA-1273 de Moderna, el 94% refirió haber tenido algún efecto adverso; mientras que, en los vacunados con Comirnaty (BNT162b2) de Pfizer fue del 92%. En ambas, fueron más frecuentes en la segunda dosis. Los efectos adversos de la primera y segunda dosis para ambas vacunas se detallan en las figuras s4 y s5 del anexo VI.

DISCUSIÓN

El estudio confirmó la disminución en los niveles de anticuerpos anti-S1 con el tiempo, concretamente mostró una disminución del 75% (-63 – -87 IC95%) del 2º mes al 8º mes de seguimiento. Este descenso se produjo en todos los casos, sin mostrar asociación con ninguna de las variables secundarias: sexo, edad, comorbilidad, vacuna recibida y antecedente de infección. Otros estudios similares, pero con periodos de seguimiento menores (6 meses), han demostrado también la persistencia de anticuerpos

neutralizantes[13], pero con un descenso significativo en sus niveles tras meses de la vacunación[14–16]. El estudio de Ferrari et al., también realizado en personal sanitario, muestra una reducción a los 6 meses de la vacunación del 69% (-65 – -72 IC95%) siendo menor el descenso en jóvenes (~ -55%) y sin diferencias por sexos.

A los 13 meses del seguimiento, los niveles de anticuerpos se elevaron de nuevo, con cifras medias mayores que en la primera determinación, como consecuencia de la dosis de refuerzo que fue administrada al 95% de los participantes tras una media de 305 ± 18 días de la primera dosis.

Respecto a la asociación de la variable principal (nivel de anticuerpos anti-S1), al 2º y 8º mes de seguimiento, con las variables secundarias sólo resultó significativa la asociación con la vacuna recibida y el antecedente de infección por SARS-CoV-2 previa al inicio del estudio. Los niveles de anticuerpos fueron mayores en vacunados con mRNA-1273 (Moderna), lo cual ya ha sido descrito en otros estudios[17,18]; se cree que se puede deber a su mayor contenido de ARNm en comparación con BNT162b2 (Pfizer) y al mayor intervalo de tiempo entre dosis (4 semanas frente a 3 semanas con BNT162b2)[18], aunque no parece tener significación clínica respecto a riesgo de nueva infección. Además, los niveles fueron mayores en los que se habían infectado previamente como se ha demostrado en otros estudios[19]. Esta asociación de los niveles de anticuerpos con la vacuna recibida y el antecedente de infección no se produjo a los 13 meses, donde los niveles de anticuerpos se correlacionaron principalmente con haber recibido la dosis de refuerzo.

Algunos estudios han asociado el nivel de anticuerpos neutralizantes con la edad, siendo menores en pacientes de edad avanzada y con mayor caída en sus niveles con el paso del tiempo[20–22] posiblemente en relación con la inmunosenescencia. Esto no ha ocurrido en nuestro estudio pues no incluye participantes de edades extremas (rango de edad: 20-65 años) y el grado de comorbilidad entre los participantes era bajo.

Todos los participantes, a excepción de uno que seronegativizó a los 8 meses, desarrollaron respuesta inmune humoral. Es decir, prácticamente la totalidad de la muestra respondió a la vacuna. Esto no es lo esperado en la población general, pero la muestra sólo incluye participantes de edades medias, con baja comorbilidad y sin apenas ningún grado de inmunosupresión.

Durante todo el periodo de seguimiento se produjeron 162 nuevas infecciones (26%), el 40% de ellas fueron asintomáticas y el resto tuvieron síntomas leves siendo los más frecuentes: tos, dolor de garganta, dolor muscular y cefalea. Solo uno de ellos requirió ingreso hospitalario para tratamiento sintomático. Por lo tanto, sugiere que la vacuna

sigue proporcionando cierta protección frente a infección grave a pesar del descenso en los niveles de anticuerpos.

Este aumento en los nuevos casos durante el periodo de seguimiento de diciembre 2021-febrero 2022 se relacionó con la aparición de la variante Ómicron (B.1.1.529) que se caracterizó por su elevada transmisibilidad y capacidad de evasión inmune, pero también por su menor patogenicidad por alteración de su tropismo celular[23]. Se produjo un importante repunte de casos durante los meses de diciembre-febrero en la población atribuidos a esta nueva variante[3], y fue considerada VOC por la OMS en noviembre 2021. En general, la vacunas y la inmunidad adquirida por infección previa fueron menos efectivas frente a esta nueva variante[24]. En el anexo VII se detallan las variantes más prevalentes en cada periodo.

El riesgo de nueva infección se relacionó con la edad y con haber recibido la dosis de refuerzo, siendo mayor el riesgo en personas < 35 años, en probable relación con su mayor interacción social, y en aquellos que no recibieron la dosis de refuerzo. Por tanto, la dosis de refuerzo disminuyó el riesgo de nuevos casos de infección, pero esta protección disminuyó posteriormente con la aparición de la variante ómicron. El riesgo de nueva infección no se asoció con la cifra de anticuerpos alcanzados.

Además, dentro de los que recibieron la dosis de refuerzo, el riesgo de infección fue aún menor en aquellos a los que se les administró una vacuna de diferente marca a la inicial. Lo cual sugiere que la combinación de diferentes vacunas puede potenciar la inmunidad.

Respecto a los efectos adversos tras la vacunación, el 92% tuvieron algún efecto adverso, en su mayoría leves. Los vacunados con mRNA-1273 de Moderna tuvieron más efectos adversos; y los que habían pasado previamente la infección, tuvieron más efectos adversos tras la primera dosis, sin diferencias en la segunda. En ambas vacunas, mRNA-1273 y BNT162b2, los efectos fueron más frecuentes tras la segunda dosis.

LIMITACIONES

La muestra incluye únicamente personal sanitario en activo (personas < 65 años, sin comorbilidad importante), por tanto, los resultados pueden no ser generalizables a la población general. Por otro lado, la inmunidad generada frente al virus incluye respuesta de tipo humoral (anticuerpos) y celular, y en el estudio solo se ha evaluado la inmunidad humoral, y, por último, pueden haberse perdido nuevos casos de infección en el seguimiento en pacientes asintomáticos que no se hayan realizado ninguna prueba diagnóstica.

CONCLUSIONES

Las cifras de anticuerpos anti-S1 se redujeron significativamente con el paso de los meses. Durante el seguimiento se redujo también la protección frente a nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 en relación con la aparición de la variante ómicron, pero persistió la protección frente a infección grave. Lo cual pone en duda la necesidad de nuevas dosis de refuerzo de las vacunas actualmente comercializadas.

La aparición de nuevas variantes, que con sus mutaciones evaden la respuesta inmune, sugiere que podrían ser necesarias modificaciones en las vacunas frente a SARS-CoV-2 para hacerlas más específicas frente a las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
2. Agarwal KM, Mohapatra S, Sharma P, Sharma S, Bhatia D, Mishra A. Study and overview of the novel corona virus disease (COVID-19). *Sens Int* 2020;1:100037.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 2021 dic 12]; Available from: <https://covid19.who.int>
4. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* 2021;12:714170.
5. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1172-83.
6. CDC. Dosis de refuerzo contra el COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention 2022 [citado 2022 may 17]; Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
7. 10º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2021 [citado 2022 ene 10]; Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/10o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
8. Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2021 [citado 2022 ene 11]; Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/actualizacion-sobre-el-riesgo-de-miocarditis-y-pericarditis-con-las-vacunas-de-arnm-frente-a-la-covid-19/>
9. Vacunación COVID-19 Gobierno de España [Internet]. Vacunación COVID-19 Gobierno de España [citado 2022 may 17]; Available from: <https://www.vacunacovid.gob.es/homepage>
10. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* [Internet] 2020 [citado 2022 ene 10]; Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
11. Reina J, Fraile-Ribot P. Impacto de las variantes genéticas de la espícula en las vacunas frente al SARS-CoV-2. *Vacunas* 2021;22:59-61.
12. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas* 2021;22:173-9.
13. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2259-61.

14. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine* 2021;385:1761-73.
15. Giménez E, Alberola J, Torres I, Albert E, Alcaraz MJ, Botija P, et al. Evolution of SARS-CoV-2 immune responses in nursing home residents following full dose of the Comirnaty® COVID-19 vaccine. *J Infect* 2021;S0163-4453(21)00542-9.
16. Ferrari D, Clementi N, Criscuolo E, Ambrosi A, Corea F, Di Resta C, et al. Antibody Titer Kinetics and SARS-CoV-2 Infections Six Months after Administration with the BNT162b2 Vaccine. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1357.
17. Markewitz R, Pauli D, Dargvainiene J, Steinhagen K, Engel S, Herbst V, et al. The temporal course of T- and B-cell responses to vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *Clinical Microbiology and Infection* 2022;28:701-9.
18. Steensels D, Pierlet N, Penders J, Mesotten D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 Antibody Response Following Vaccination With BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021;326:1533-5.
19. Gray AN, Martin-Blais R, Tobin NH, Wang Y, Brooker SL, Li F, et al. Humoral responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccines: Role of past infection. *PLoS One* 2021;16:e0259703.
20. Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, Datir RP, Lim EY, Touizer E, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 2021;596:417-22.
21. Vassilaki N, Gargalionis AN, Bletsas A, Papamichalopoulos N, Kontou E, Gkika M, et al. Impact of Age and Sex on Antibody Response Following the Second Dose of COVID-19 BNT162b2 mRNA Vaccine in Greek Healthcare Workers. *Microorganisms* 2021;9:1725.
22. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing* 2021;50:279-83.
23. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7:141.
24. Ai J, Zhang H, Zhang Y, Lin K, Zhang Y, Wu J, et al. Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerg Microbes Infect* 11:337-43.

ANEXOS

ANEXO I – Encuesta sobre datos de salud realizada al inicio del estudio.

FORMULARIO

DATOS DE FILIACIÓN:

Nombre y Apellidos

Edad

Sexo M/F

Categoría Profesional:

Puesto de Trabajo:

Servicio actual de Trabajo:

DATOS DE ANTECEDENTES PERSONALES

Presencia o ausencia de alguna de las siguientes enfermedades:

INFARTO DE MIOCARDIO SI / NO

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA SI / NO

INFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA SI / NO

DEMENCIA SI / NO

ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA SI / NO

ÚLCERA GASTROINTESTINAL SI / NO

DIABETES MELLITUS SI / NO

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR SI / NO

ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO SI / NO

ENFERMEDAD HEPÁTICA SI / NO

HEMIPLEJIA SI / NO

INSUFICIENCIA RENAL MODERADA O SEVERA SI / NO

DIABETES CON ALGUNA AFECTACION ORGÁNICA SI / NO

CUALQUIER TUMOR SI / NO

LEUCEMIA SI / NO

LINFOMA SI / NO

ENFERMEDAD HEPÁTICA MODERADA O SEVERA SI / NO

VIH SI / NO

TUMOR METASTÁSICO SI / NO

HIPERTENSION ARTERIAL SI / NO

ALTERACION LÍPIDOS SI / NO

INGESTA DE FÁRMACOS EN LOS ÚLTIMOS 15 DÍAS SI / NO ¿CUÁLES? (anotar en texto libre)

DATOS DE ANTECEDENTES DE COVID-19

¿Ha padecido la Enfermedad por SARS-CoV-2? SI / NO

Si la respuesta es afirmativa:

¿Sintomática? SI / NO

¿Asintomática? SI / NO

Fecha de la PCR / Test Antígeno / Ac IgG ELISA: --/--/----

¿Requirió Ingreso Hospitalario? SI / NO (si afirmativo indicar la fecha)

DATOS DE VACUNACION FRENTE A COVID-19

¿Tienes serología de Anticuerpos anti- SARS-CoV-2 ELISA previa a la vacunación? SI / NO Si afirmativo indicar fecha.

Tipo de Vacuna recibida: Pfizer SI / NO Moderna SI / NO

Pauta de Vacunación Administrada:

UNA DOSIS* SI / NO

DOS DOSIS SI / NO

Fecha 1ª DOSIS: --/--/----

Fecha 2ª DOSIS: --/--/----

Presencia de **efectos secundarios** adversos tras vacunación en las siguientes 24-72 h.: SI / NO

Si afirmativo:

DOLOR EN LUGAR INYECCIÓN 1ª DOSIS: SI / NO 2ª DOSIS: SI / NO

FATIGA/CANSANCIO 1ª DOSIS: SI / NO 2ª DOSIS: SI / NO

CEFALEA 1ª DOSIS: SI / NO 2ª DOSIS: SI / NO

MALESTAR GENERAL 1ª DOSIS: SI / NO 2ª DOSIS: SI / NO

MIALGIAS 1ª DOSIS: SI / NO 2ª DOSIS: SI / NO

ARTRALGIAS	1ª DOSIS: SI / NO	2ª DOSIS: SI / NO
FIEBRE	1ª DOSIS: SI / NO	2ª DOSIS: SI / NO
ESCALOFRÍOS	1ª DOSIS: SI / NO	2ª DOSIS: SI / NO
NAUSEAS/VÓMITOS	1ª DOSIS: SI / NO	2ª DOSIS: SI / NO
INFLAMACIÓN EN LUGAR DE INYECCIÓN	1ª DOSIS: SI / NO	2ª DOSIS: SI / NO

¿Ha ingerido algún fármaco para mitigar dichos efectos secundarios? SI / NO

Si afirmativo:	PARACETAMOL	SI / NO
	IBUPROFENO	SI / NO
	AAS	SI / NO
	OTRO	SI / NO

Firma

ANEXO II

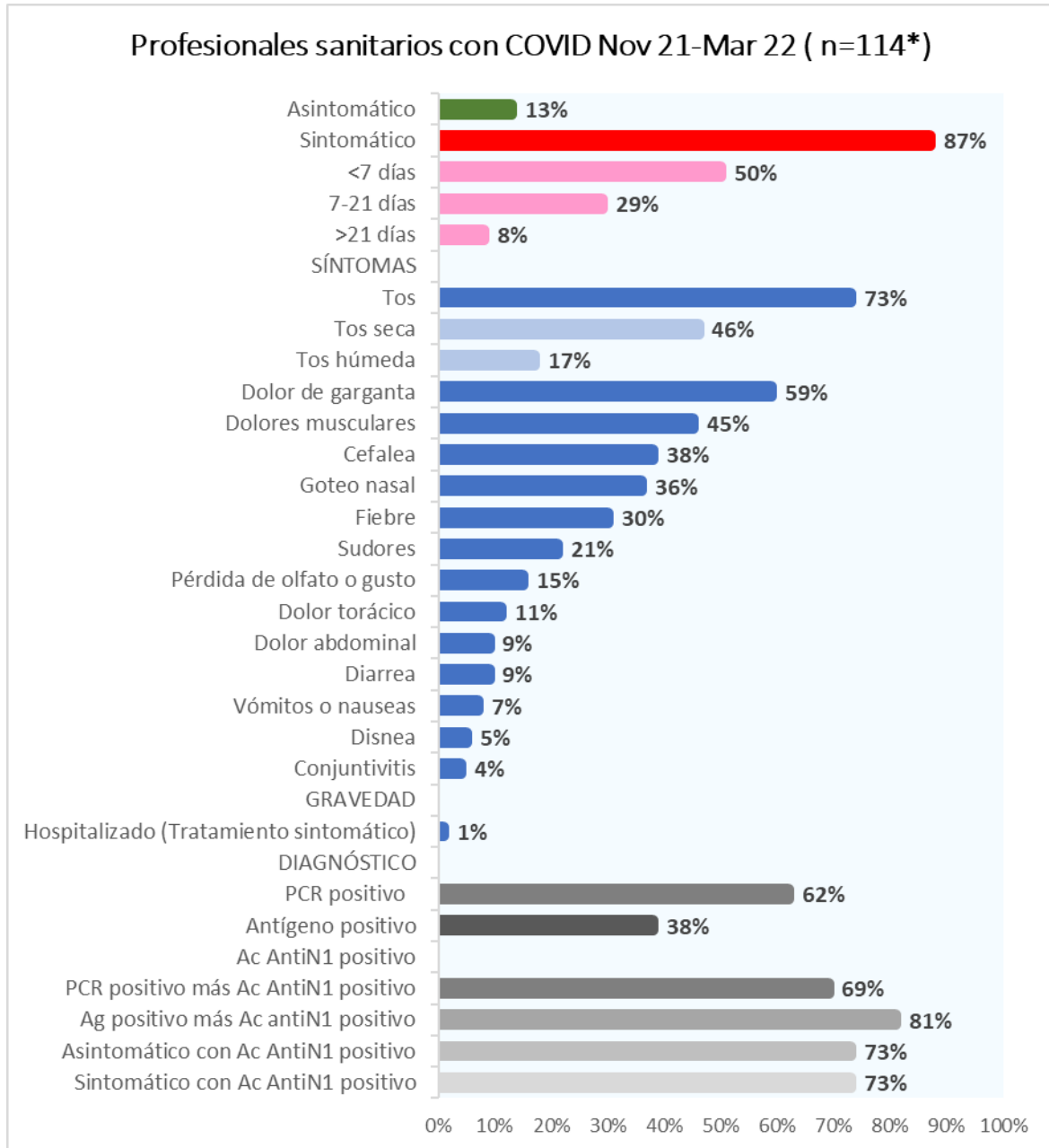
Tabla s1. Análisis descriptivo de la muestra en función del antecedente de infección previa al inicio del estudio y vacuna recibida.

	N=680	No infección previa n=555	Infección previa n=125	Moderna n=119	Pfizer n=561
Edad	45 ± 11	45 ± 10	45 ± 12	45 ± 12	46 ± 11
Sexo					
Mujeres	589 (87%)	481 (87%)	108 (86%)	109 (91%)	480 (86%)
Hombres	91 (13%)	74 (13%)	17 (14%)	10 (9%)	81 (14%)
Categoría profesional					
Administrativo	59	48	10	1	58
Celador	25	18	6	11	14
Enfermero	256	207	49	63	193
Fisioterapeuta	27	24	3	0	27
Médico	101	83	18	12	89
TCAE	94	67	26	23	71
Otros	118	105	13	9	109
Comorbilidad					
IAM	0	0	0	0	0
Insuficiencia cardiaca	0	0	0	0	0
Enfermedad vascular	37 (5%)	32 (6%)	5 (4%)	3 (3%)	34 (6%)
Demencia	0	0	0	0	0
EPOC	23 (3%)	14 (3%)	9 (7%)	3 (3%)	20 (4%)
Úlcera gástrica	13 (2%)	11 (2%)	2 (2%)	3 (3%)	10 (2%)
Diabetes	15 (2%)	10 (2%)	5 (4%)	2 (2%)	13 (2%)
Ictus	3 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.9%)	1 (0.8%)	2 (0.4%)
Enfermedad autoinmune	7 (1%)	5 (0.9%)	2 (2%)	0	7 (1%)
Enfermedad hepática	6 (0.9%)	5 (0.9%)	1 (0.8%)	2 (2%)	4 (0.7%)
Hemiplejia	0	0	0	0	0
Insuficiencia renal crónica	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
Cáncer	19 (3%)	18 (3%)	1 (1%)	2 (2%)	17 (3%)
Leucemia	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	2 (0.4%)
Linfoma	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	1 (0.8%)	1 (0.2%)
VIH	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (0.8%)	0
HTA	47 (7%)	36 (7%)	11 (9%)	5 (4%)	42 (7%)

Dislipemia	63 (9%)	48 (9%)	15 (12%)	10 (8%)	53 (9%)
Índice comorbilidad de Charlson	0.7 ± 1.0	0.7 ± 0.9	0.7 ± 1.0	0.7 ± 1.0	0.7 ± 1.0
Tratamiento habitual por enfermedad crónica	393 (58%)	317 (57%)	76 (61%)	68 (57%)	325 (58%)
Antecedente de infección SARS-CoV-2 previa					
Sintomático			95 (76%)		
Asintomático			30 (24%)		
Ingreso hospitalario			4 (3%)		
Serología previa	419 (62%)	304 (55%)	115 (92%)	64 (56%)	355 (64%)
Vacuna					
Moderna (mRNA-1273)	119 (18%)	90 (16%)	29 (23%)		
Pfizer (BNT162b2)	561 (83%)	465 (84%)	96 (77%)		
Efectos adversos a la vacunación	624 (92%)	507 (92%)	117 (94%)	110 (94%)	514 (92%)

ANEXO III

Figura s1. Nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 durante el segundo periodo de seguimiento – características.



ANEXO IV

Figura s2. Nuevos casos durante el seguimiento en función de la vacuna recibida.

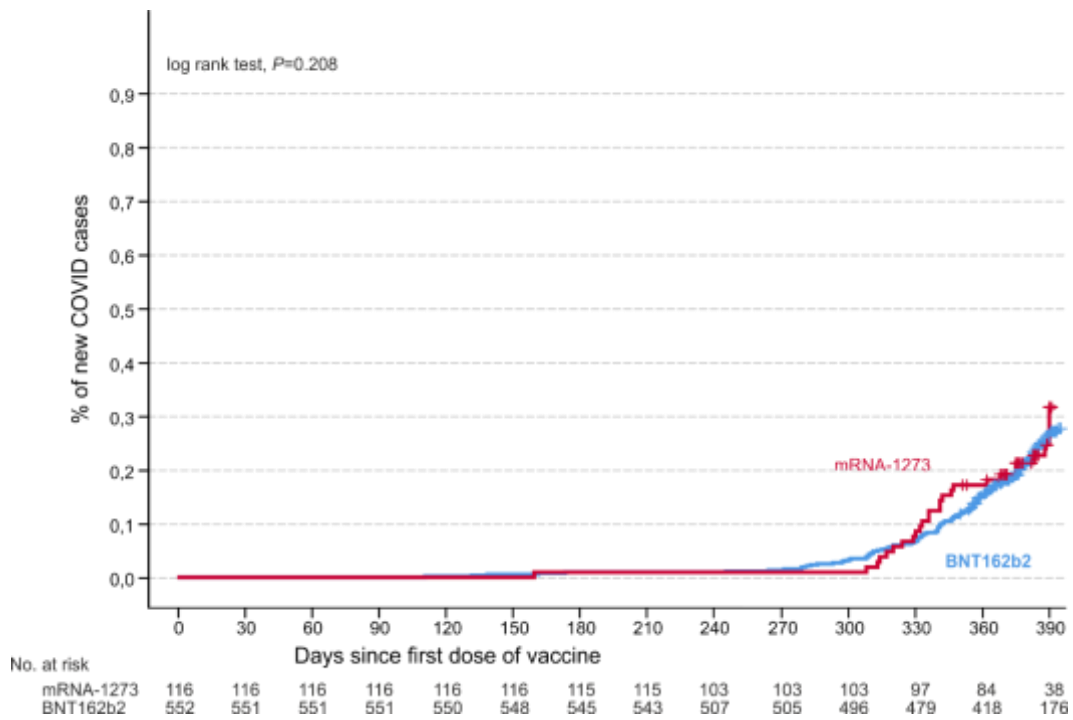
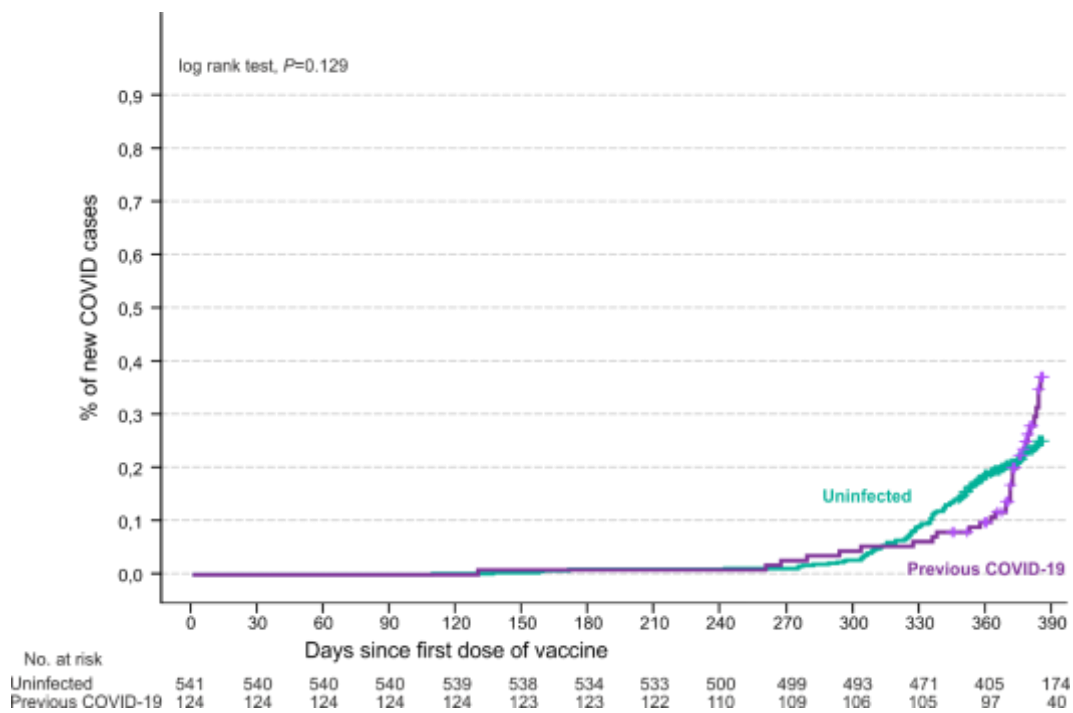


Figura s3. Nuevos casos durante el seguimiento en función del antecedente de infección previa.



ANEXO V

Tabla s2. Perfil de efectos adversos en función de la vacuna recibida

	Total N= 680	mRNA-1273 (Moderna) n = 119	BNT162b2 (Pfizer) n = 561	p valor
Efectos adversos	624 (92%)	117 (94%)	507 (92%)	0.373
Dolor en la zona de inyección tras 1ª dosis	540 (84%)	97 (86%)	443 (84%)	0.636
Dolor en la zona de inyección tras 2ª dosis	461 (75%)	87 (82%)	511 (73%)	0.055
Fatiga tras 1ª dosis	173 (27%)	43 (40%)	130 (25%)	0.001
Fatiga tras 2ª dosis	346 (56%)	71 (70%)	275(54%)	0.003
Cefalea tras 1ª dosis	145 (23%)	34 (30%)	111 (21%)	0.026
Cefalea tras 2ª dosis	229 (37%)	45 (44%)	184 (36%)	0.134
Malestar general tras 1ª dosis	121 (19%)	35 (32%)	86 (16%)	0.001
Malestar general tras 2ª dosis	329 (54%)	79 (77%)	250 (49%)	0.001
Mialgias tras 1ª dosis	78 (12%)	25 (23%)	53 (10%)	0.001
Mialgias tras 2ª dosis	223 (37%)	50 (50%)	173 (34%)	0.003
Artralgias tras 1ª dosis	49 (8%)	17 (16%)	32 (6%)	0.001
Artralgias tras 2ª dosis	139 (23%)	34 (34%)	105 (20%)	0.004
Fiebre tras 1ª dosis	37 (6%)	16 (15%)	21 (4%)	0.001
Fiebre tras 1ª dosis	171 (28%)	55 (53%)	116 (23%)	0.001
Escalofríos tras 1ª dosis	78 (12%)	24 (22%)	54 (10%)	0.001
Escalofríos tras 2ª dosis	254 (41%)	62 (59%)	192 (37%)	0.001
Náuseas tras 1ª dosis	35 (6%)	10 (9%)	25 (5%)	0.066
Náuseas tras 2ª dosis	73 (12%)	25 (24%)	48 (9%)	0.001
Inflamación lugar de inyección 1ª dosis	149 (24%)	42 (38%)	107 (21%)	0.001
Inflamación lugar de inyección 2ª dosis	135 (22%)	37 (36%)	98 (19%)	0.001

Tabla s3. Perfil de efectos adversos a la vacunación en función del antecedente de infección previa por SARS-CoV-2.

	Total N= 680	No infección previa n = 555	Previa infección por SARS-CoV-2 n = 125	p valor
Vacunación				
mRNA-1273 (Moderna)	119 (18%)	90 (16%)	29 (23%)	
BNT162b2 (Pfizer)	561 (83%)	465 (84%)	96 (77%)	0.065
Efectos adversos	624 (92%)	507 (92%)	117 (94%)	0.373
Dolor en la zona de inyección tras 1ª dosis	540 (84%)	432 (83%)	108 (89%)	0.101
Dolor en la zona de inyección tras 2ª dosis	461 (75%)	393 (76%)	68 (68%)	0.041
Fatiga tras 1ª dosis	173 (27%)	113 (22%)	60 (50%)	0.001
Fatiga tras 2ª dosis	346 (56%)	284 (55%)	62 (61%)	0.304
Cefalea tras 1ª dosis	145 (23%)	93 (18%)	52 (43%)	0.001
Cefalea tras 2ª dosis	229 (37%)	188 (37%)	41 (40%)	0.545
Malestar general tras 1ª dosis	121 (19%)	61 (12%)	60 (49%)	0.001
Malestar general tras 2ª dosis	329 (54%)	264 (52%)	65 (64%)	0.023
Mialgias tras 1ª dosis	78 (12%)	35 (7%)	43 (36%)	0.001
Mialgias tras 2ª dosis	223 (37%)	178 (35%)	45 (47%)	0.070
Artralgias tras 1ª dosis	49 (8%)	23 (5%)	26 (22%)	0.001
Artralgias tras 2ª dosis	139 (23%)	111 (22%)	28 (28%)	0.207
Fiebre tras 1ª dosis	37 (6%)	9 (2%)	28 (23%)	0.001
Fiebre tras 1ª dosis	171 (28%)	136 (27%)	35 (34%)	0.120
Toma de analgésicos	510 (79%)	409 (78%)	101 (83%)	0.248

ANEXO VI

Figura s4. Perfil de efectos adversos con vacuna mRNA-1273 de Moderna en cada una de las dosis

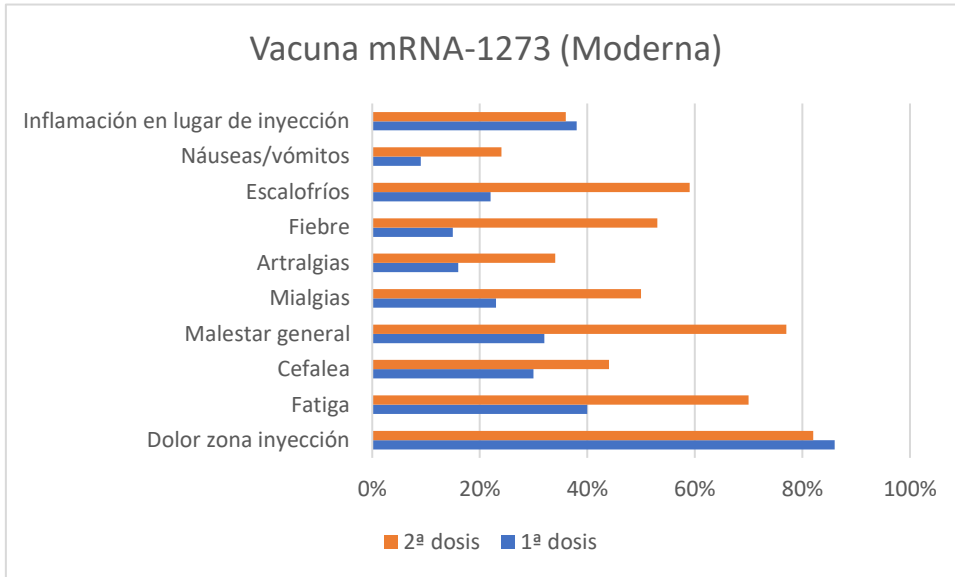
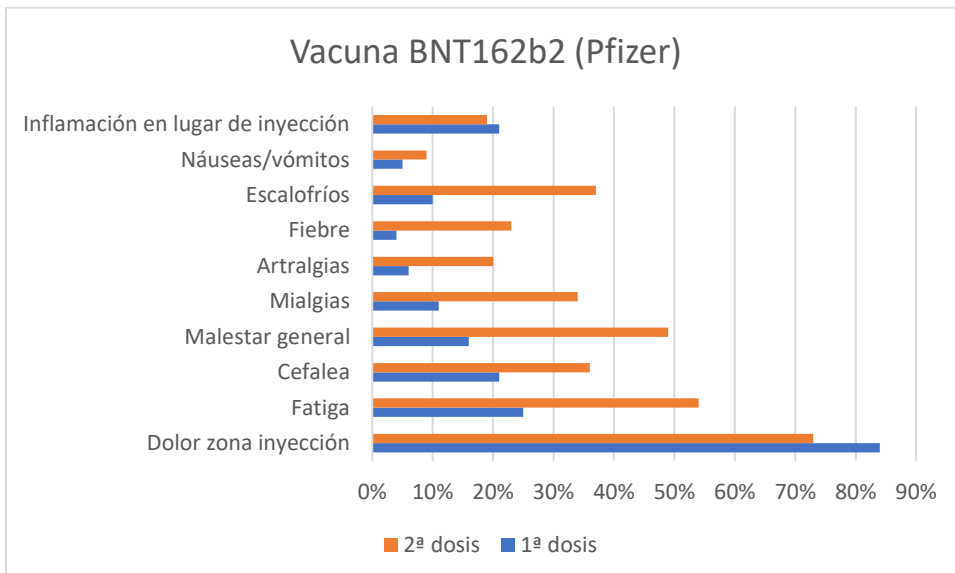
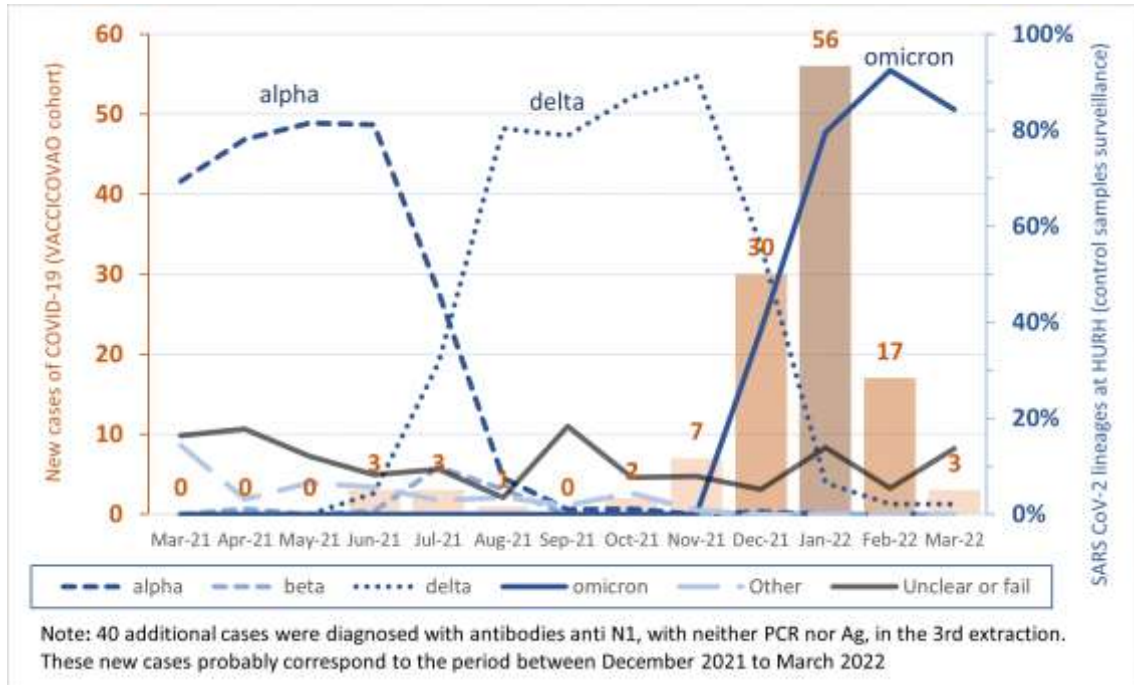


Figura s5. Perfil de efectos adversos con vacuna BNT162b2 de Pfizer en cada una de las dosis.



ANEXO VII

Figura s6. Nuevos casos durante el seguimiento y prevalencia de las diferentes variantes.



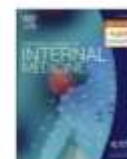
ARTICLE IN PRESS

European Journal of Internal Medicine XXX (XXXX) XXX



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

SARS-CoV-2 antibody response eight months after vaccination with mRNA vaccines. Influence of prior SARS-CoV-2 exposure

ARTICLE INFO

Keywords

COVID-19
Mass vaccination
Immunization
Serology
Vaccines
Cohort studies

Dear editor,

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) appeared in late 2019. Since then, SARS-CoV-2 spread worldwide and led to a health crisis due to coronavirus disease (COVID-19). To fight against this pandemic, several vaccines against SARS-CoV-2 were developed [1]. Two mRNA vaccines, BNT162b2 from Pfizer-BioNTech and mRNA-1273 from Moderna, were the first to be approved and administered since December 2020. Pivotal studies reported high seroconversion rates after mRNA SARS-CoV-2 vaccination [2].

A prior exposure to SARS-CoV-2 was associated with higher antibody titers after vaccination [3] although the variation of the antibody titers over time and the persistence of the leverage effects of prior exposure are poorly known. In addition, persons who have had COVID-19 are thought to have protective immunity and memory responses. The appearance of new cases in vaccinated patients or patients with prior COVID-19 infection have raised concerns about the effectiveness of vaccines over time, and, in many countries, a third-dose vaccine administration, used as a booster, is being implemented for all patients according to age and risk.

Using data from a cohort of vaccinated health care professionals (HCP) VACCICOVAO study, we examined the relationship between previous COVID-19 infection and vaccine protection over time and compared the evolution of the neutralizing antibody titers against SARS-CoV-2 after 2 doses of the BNT162b2 or mRNA-1273 vaccines. Serologic testing was performed 2 and 8 months after the first dose (March-April and September-October 2021, respectively) (Fig. 1S supplementary material). The SARS-CoV-2 IgG II Quant assay (Abbott) was used for the determination of IgG antibodies to the receptor binding domain (RBD) of the S1 subunit of the spike protein of SARS-CoV-2 (S1 IgG). Data on age, sex, hospital job post, comorbidity, COVID-19 previous infection, chronic treatment, vaccination schedule, specific vaccine and adverse events after vaccination were collected from each participant. The study was performed in accordance with the institutional review board of HURH (21-E0031). Written informed consent was obtained from all participants. Prior infection was defined a previous positive polymerase

chain reaction (PCR) or positive antigen test on nasopharyngeal swab, and/or IgG antibodies to the anti-nuclei capsid (anti N) or anti S1 positivity at any point. New infection after vaccination was defined as a new positive PCR or antigen test. Date of infection was defined as the date of the first positive test.

A total of 680 volunteers (67% women, 45 ± 11 years, 0.8 ± 1 point on Charlson comorbidity index) were enrolled in this study (21% of the 3204 vaccinated HCP in HURH). A total of 125 (18%) was previously infected with SARS-CoV-2 (95 had symptomatic COVID-19 and 4 needed to be hospitalized). Five hundred and sixty-one were vaccinated with BNT162b2 (83%) and 119 with mRNA-1273 (18%) (baseline characteristics of participants, Table S1, vaccine side-effects, Table S2, supplementary material).

Eight vaccinated HCP (1.2%) had a SARS-CoV-2 infection during the 8 months period after the first dose of vaccine. From these eight new COVID-19 cases, 1 had a prior COVID-19 infection (0.8%) vs. 7 in the group of uninfected patients (1.3%) (log Rank Test, $P = x003D0.670$). Seven received BNT162b2 vaccine (1.3%) and 1 mRNA-1273 vaccine (0.9%) (log Rank Test, $P = 0.733$) (Fig. S2, supplementary material). All the new cases were female (1.4%) (log Rank Test, $P = 0.263$). Seven new cases were in the 41 to 60 years old group (1.8%), 1 case in the group of under 40 and no case in the oldest participants. All the new cases were mild or asymptomatic.

S1 IgG titers after eight months (mean 2309 U/ml [95% CI, 1956 to 2653]) were clearly reduced compared with titers 2 months after vaccination (mean 14,132 U/ml [95% CI, 13,342 to 14,922]) with a mean 75% reduction [95% CI, -63 to -87], $p < 0.001$ (Table S3, Supplementary material). At eight months, only 1 volunteer become seronegative. On multiple linear regression, the higher titers of antibodies were associated with previous COVID-19 infection and type of mRNA vaccine at 2 and 8 month (Fig. 1). Age, gender, and comorbidity were not associated with antibodies titers in our series.

Our study confirmed the significantly humoral immunogenicity reduction in patients vaccinated with mRNA vaccines with the passing of the months. However, a high level of protection against new infection, and especially against severe COVID-19 infection remains. The

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.01.011>

Received 20 December 2021; Accepted 1 January 2022

Available online 5 January 2022

0953-6205/© 2022 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Please cite this article as: Jesús Fernando García-Cruces-Méndez, *European Journal of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.01.011>

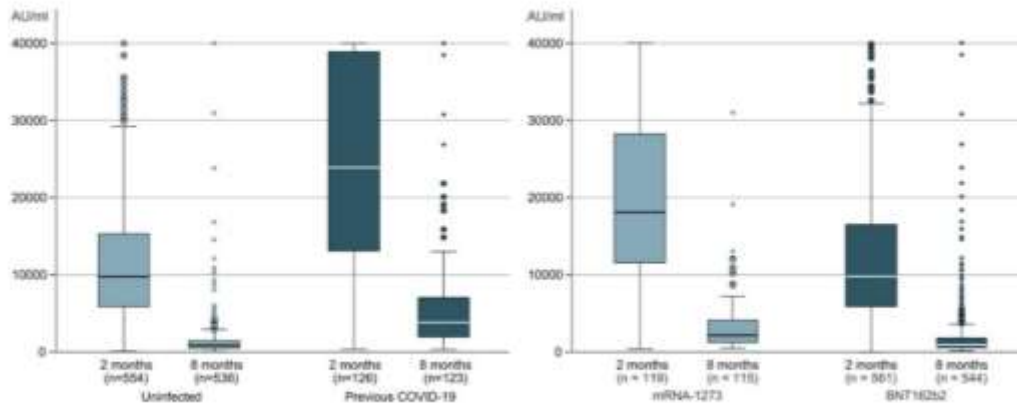


Fig. 1. Antibodies titers S1 SARS-CoV-2, 2 and 8 months after first dose of vaccine of COVID-19 according to previous infection with SARS-CoV-2 or mRNA vaccine.

correlation of neutralizing antibodies and the protection against COVID-19 has been showed [4] although the ability to predict protection against the virus based on antibodies has not been proven.

The incidence of new cases of SARS-CoV-2 infection in vaccinated HCP in our series is similar to previously published series [3] accordingly with the reduction with the decline of new cases expected after vaccination. The new cases were mild with no severe presentation. There were no differences between the two mRNA vaccines at preventing symptomatic COVID-19.

All the participants develop immune response and only one patient (previously uninfected) tested negative for S1 IgG at eight months. The lack of non-respondent participants may be explained because the sample consisted of HCP, most of them healthy, under the age of 60 years and with a very small percentage of participants on immunosuppressive therapies.

The waning of immune humoral response to vaccines over months in our series is similar to recently published series [6]. In our series there were no differences between gender, even there was a trend to lowest waning in Ac titers in men, contrary to what Levin's study show [6]. More studies are needed to confirm or exclude this association.

As might be expected, previous infection was the main factor related with increased immunogenicity against the virus [7] and with the persistence of the level of antibodies in vaccinated patients [8]. On the other hand, in our cohort, as in previous studies [9,10], vaccination with mRNA-1273 elicited somewhat stronger immune responses than BNT162b2. The longer interval between doses and the higher mRNA doses of the mRNA-1273 vaccine are proposed as likely explanations. The clinical relevance of these difference in antibodies titers between the two mRNA vaccines, and whether this translates to better clinical protection are unknown.

Finally, the data on side-effects after vaccination in our cohort were similar to other real-world studies. Local side effects were reported for most participants. Systemic reactions following the second dose were higher than after the first dose, especially for those without previous SARS-CoV-2 infection. Side-effects were more common among individuals with previous SARS-CoV-2 infection than among those without known past infection after the first dose. The rate of side effects equalized following the second dose. There were no severe side effects.

The study has several limitations. First, the use of a convenience sample of HCP, which means results may not be generalizable. Second, cellular immunity was not tested. Third, prior infection was identified based on record of PCR or Ag positive results and the presence of positive Antibodies test. Cases that were unaware of their infection and did not seek testing to confirm the disease were missing. Fourth, due to the low number of new COVID cases during follow-up, it is not possible to

detect differences regarding the ability to protect against new infections.

Prior infection with SARS-CoV-2 was associated with higher humoral immunogenicity. The greatest reduction of antibodies titers in patients without previous infection could be considered to guide the strategy to prioritize the administration of booster doses of vaccines.

Additional contributions

We thank Sandra Pérez Fernández for her work with data collection. We thank Dr. Ruiz-Albi, Tomás y Dr. López-Izquierdo, Raúl for critically reviewed the study proposal and manuscript. We acknowledge the blood collection area and the laboratory staff at HURH for their efforts and contributions to make this study possible.

Role of the funder/sponsor

None.

CRediT authorship contribution statement

Jesús Fernando García-Cruces-Méndez: Data curation, Formal analysis, Conceptualization, Funding acquisition, Writing – original draft, Writing – review & editing, Project administration. **Luis Corral-Gudino:** Conceptualization, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Project administration. **María Piedad Del-Amo-Merino:** Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Writing – review & editing. **José María Eiros-Bouza:** Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Writing – review & editing, Supervision. **Marta Domínguez-Gil González:** Conceptualization, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Writing – original draft, Writing – review & editing, Project administration.

Declaration of Competing Interest

The authors declare they have no conflict of interest.

Funding/support

None.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejim.2022.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.01.011).

References

- [1] Angeli F, Spanerello A, Reboalli G, Visci D, Vendecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: lights and shadows. *Eur J Intern Med* 2021;88:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.019>.
- [2] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002809>.
- [3] Stenseth D, Dietler N, Pedersen J, Mowatt D, Heylen L. Comparison of SARS-CoV-2 antibody response following vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *JAMA* 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15125>.
- [4] Khoury DS, Cromer D, Brysraldi A, Schlögl TE, Webster AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27:1205–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.
- [5] Ferret D, Clementi N, Mancini N, Lucarelli M. SARS-CoV-2 infection despite high levels of vaccine-induced anti-RBD antibodies: a study on 1110 healthcare professionals from a northern Italian university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.10.010>, S1198-743X(21)00611-X.
- [6] Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indurbaun V, Amit S, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. *N Engl J Med* 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2119583>.
- [7] Casaniti I, Bergami F, Percivalle E, Gabutti F, Santmartino JC, Ferrari A, et al. Humoral and cell-mediated response against SARS-CoV-2 variants elicited by mRNA vaccine BNT162b2 in healthcare workers: a longitudinal observational study. *Clin Microbiol Infect* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.016>, S1198-743X(21)00636-X.
- [8] Egbert ER, Xiao S, Colantoni F, Caramelli P, Gadala A, Milstone AM, et al. Durability of spike immunoglobulin G antibodies to SARS-CoV-2 among health care workers with prior infection. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2123256. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23256>.
- [9] Markowitz B, Pardi D, Dargatzis J, Steinlagen K, Ergel S, Herbat V, et al. The temporal course of T- and B-cell responses to vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. *Clin Microbiol Infect* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.006>, S1198-743X(21)00496-1.
- [10] Abu-Raddad LJ, Chetanielly H, Ayoub HH, Yassine HM, Benlimane FM, Al Khatib HA, et al. Association of prior SARS-CoV-2 infection with risk of breakthrough infection following mRNA vaccination in Qatar. *JAMA* 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19623>.

Jesús Fernando García-Cruces-Méndez^a, Luis Corral-Gudino^{b,c}, María Piedad Del-Amo-Merino^d, José María Eiros-Bouza^d, Marta Domínguez-Gil González^e

^a Department of Preventive Medicine and Hospital Epidemiology, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), C/Dulzaina n 2, Valladolid 47012, Spain

^b Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Universidad de Valladolid, C/Dulzaina n 2, Valladolid 47012, Spain

^c Occupational Risk Prevention Service, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), C/Dulzaina n 2, Valladolid 47012, Spain

^d Department of Microbiology, Hospital Universitario Río Hortega, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL), Universidad de Valladolid, C/Dulzaina n 2, Valladolid 47012, Spain

^e Corresponding author.

E-mail addresses: jgcruc@saludcastillayleon.es (J.F. García-Cruces-Méndez), lcocral@saludcastillayleon.es (L. Corral-Gudino), mamome@saludcastillayleon.es (M.P. Del-Amo-Merino), jmeiros@saludcastillayleon.es (J.M. Eiros-Bouza), mldominguezgilgo@saludcastillayleon.es (M. Domínguez-Gil González).

SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA TRAS VACUNACIÓN FRENTE A SARS-CoV-2 EN PERSONAL SANITARIO

SANDRA PÉREZ FERNÁNDEZ
TUTOR: LUIS CORRAL GUDINO



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se notificaron los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 produciendo hasta la fecha más de 500 millones de infecciones e importante morbilidad. Una de las principales estrategias para paliar su impacto ha sido el desarrollo de vacunas.

OBJETIVOS

- Estudiar la efectividad de la vacuna en forma de nuevos casos de infección.
- Estudiar la evolución en los niveles de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 tras la vacunación con pauta completa.
- Evaluar el comportamiento del nivel de anticuerpos anti-S1 en función del resto de variables.
- Estudiar el perfil de efectos adversos a la vacunación.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio de **cohortes prospectivo** en personal sanitario del HURH. N = 680. Inicio marzo 2021 – seguimiento 15 meses
- **Intervención:** niveles IgG anti-S1 y encuesta de salud.

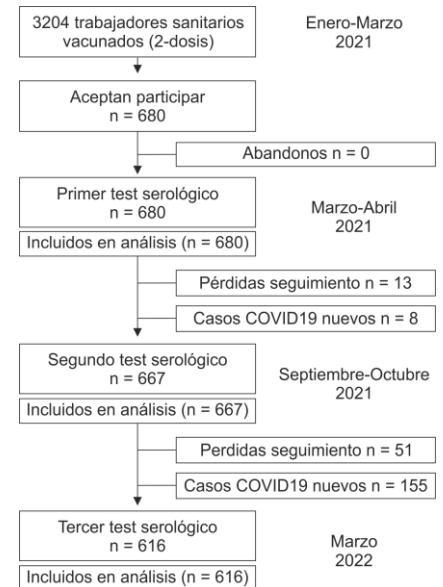


Fig. 1. Diagrama de flujo

RESULTADOS

87% mujeres, 45 ± 11 años

- 162 nuevos casos tras 13 meses de seguimiento (40% asintomáticos, resto leves), la mayoría en relación a la variante ómicron. Mayor riesgo de infección en < 35 años y en aquellos sin dosis de refuerzo, p<0.001.
- Reducción del 75% (-63 – -87 IC95%) del 2º mes al 8º mes de seguimiento. Al 13º mes, tras la dosis de refuerzo, aumento significativo en los niveles.
- Niveles de anticuerpos mayores al 2º y 8º mes en vacunados con Moderna y en aquellos con antecedente de infección previa, p<0.001.

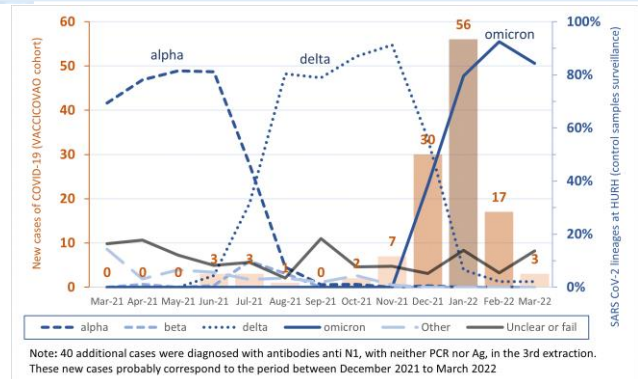


Fig. 2. Nuevos casos y variantes

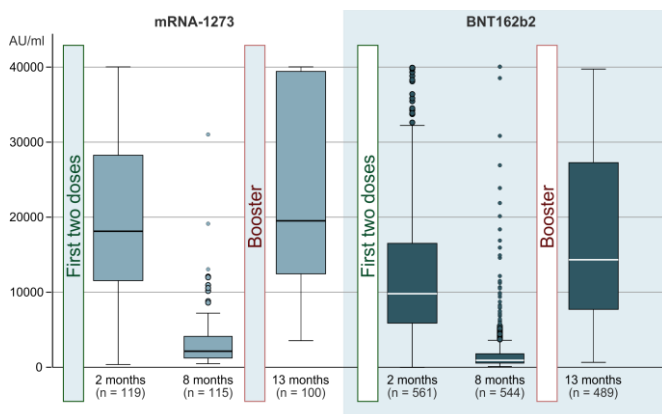


Fig. 3. Evolución anticuerpos según vacuna recibida.

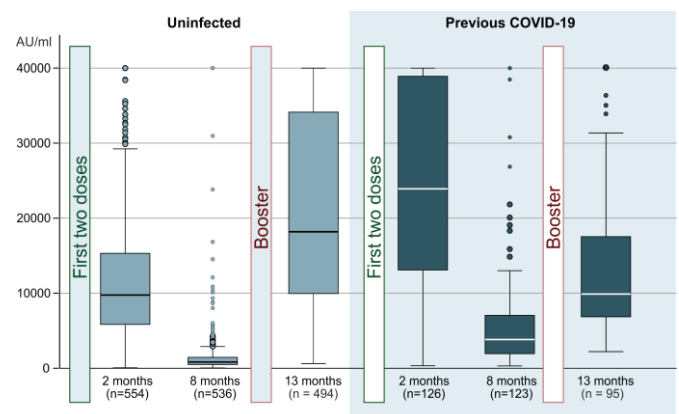


Fig. 4. Evolución anticuerpos según antecedente de infección.

CONCLUSIONES

- ✓ El estudio confirmó una disminución significativa del nivel de anticuerpos durante el seguimiento.
- ✓ Durante el seguimiento se redujo también la protección frente a nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 en relación con la aparición de la variante ómicron, pero persistió la protección frente a infección grave.