



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2021-2022

Trabajo de Fin de Grado

**Respuesta de los anticuerpos frente a
las vacunas de Covid-19. ¿Qué se
puede aprender?**

Lara Ramírez Gil

Tutora: Eva María Sobas Abad

Cotutora: Inmaculada Pérez Soto

Resumen

El Covid-19 es el virus causante de la pandemia del siglo XXI. Posee en su estructura una proteína específica denominada “Proteína espiga” la cual tiene la capacidad de unirse al receptor específico de células humanas por lo que es el blanco para la elaboración de las vacunas dirigidas a prevenir el Covid-19. La inmunización de la población frenó la propagación del virus y disminuyó las graves consecuencias para la salud.

El objetivo general fue analizar el grado de inmunidad generado a partir de las diferentes vacunas administradas frente al Covid-19. Los objetivos específicos fueron evaluar qué vacuna o mezcla de vacunas frente al Covid-19 generan más inmunidad, analizar si enfermedades previas pudieran influir en el proceso de generar inmunidad y examinar si los síntomas post-vacuna pudieran tener relación con el grado de inmunidad generado.

El proyecto consistió en analizar la cantidad de anticuerpos frente al virus de las muestras de sangre que habían sido extraídas a la población de estudio a través de la técnica Elisa. Además, se obtuvo información complementaria a través de cuestionarios para determinar patrones inmunológicos individuales que pudieran afectar a la respuesta de la vacunación, lo cual hace que este proyecto sea innovador.

Se obtuvieron diversos resultados tales como que AstraZeneca es la vacuna que más cantidad de síntomas post-vacuna produce. Las reacciones son más numerosas y variadas tras la primera dosis en el caso de AstraZeneca mientras que Moderna y Pfizer es en la segunda dosis, lo cual se ha contrastado con la bibliografía existente y se conoce que es por el tipo de vacuna (ARNm o vector viral).

Se puede concluir que mediante el Test Elisa se pudieron identificar los valores de inmunidad a través de la presencia de anticuerpos. AstraZeneca-Pfizer es la mezcla de vacunas que produce más cantidad de anticuerpos y tras lo cual la mezcla Covid-19–Moderna presenta resultados similares. Las enfermedades estudiadas predisponen a un mayor riesgo en cuanto a la morbi-mortalidad durante la infección por Covid-19 pero no existe evidencia de que influyan en la generación de inmunidad ante las vacunas. En cuanto a los síntomas post-vacuna, con nuestra muestra no se pudo determinar con evidencia si la sintomatología puede condicionar la inmunidad generada.

Palabras clave: Inmunidad, Covid-19, Vacunas, Proteína Espiga.

Abstract

Covid-19 is the virus causing the pandemic of the 21st century. It has in its structure a specific protein called “Spike” which can join to the specific receptor of human cells and is therefore the target for the development of vaccines aimed at preventing Covid-19. Immunization of the population slowed the spread of the virus and reduced the serious health consequences.

The overall objective was to analyse the level of immunity generated from the different vaccines given against Covid-19. The specific objectives were to evaluate which vaccine or mix of Vaccines against Covid-19 elicited the most immunity to examine whether previous diseases might influence the process of eliciting immunity, and to examine whether post-vaccination symptoms might be related to the degree of immunity generated.

The project consisted of analysing the number of antibodies against the virus in blood samples that had been extracted from the study population using the Elisa Technique. In addition, supplementary information was obtained through questionnaires to determine individual immunological patterns that might affect the response to vaccination, which makes this project innovative.

Different results were obtained such as that AstraZeneca is the vaccine that produces the most after vaccination symptoms. Reactions are more numerous and varied after the first dose in the case of AstraZeneca; however, Moderna and Pfizer showed these symptoms after the second vaccination dose, what has been checked against the existing literature and is known to be due to the type of vaccine (Mrna or viral vector).

It can be concluded that with the Elisa Technique it was possible to identify the values of immunity through the presence of antibodies. AstraZeneca-Pfizer is the mixture of vaccines that produces the most antibodies and Covid-19-Moderna shows similar results. The diseases studied predispose to a higher risk of morbidity and mortality during Covid-19 infection, but there is no evidence that they influence the generation of immunity to vaccines. Regarding post-vaccination symptoms, our sample could not clearly determine whether the symptoms may condition the immunity generated.

Keywords: Immunity, Covid-19, Vaccines, Spike Protein.

Índice de contenidos

1. Glosario.....	V
2. Abreviaturas.....	VI
3. Introducción.....	1
4. Justificación.....	7
5. Objetivos.....	9
6. Metodología.....	10
7. Resultados.....	12
8. Discusión.....	22
9. Conclusiones.....	28
10. Anexos.....	29
10.1. Anexo I: Cuestionario Test Elisa.....	29
10.2. Anexo II: Documento de aprobación de la Comisión de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería, Universidad de Valladolid.....	31
10.3. Anexo III: Documento de aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA.....	34
10.4. Anexo IV: Documento de aprobación de la Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este....	35
11. Bibliografía.....	37

Índice de tablas

1. Límites del resultado UA/ml (cuantificación de anticuerpos en sangre).
2. Resultado de las muestras sanguíneas realizadas.
3. Resultado de las muestras sanguíneas separadas por extracciones.
4. Tipos de enfermedades crónicas de los participantes.
5. Enfermedades de los participantes y valoración de la inmunidad.
6. Medicación crónica de los individuos.

Índice de figuras

1. Sintomatología post-vacuna de AstraZeneca.
2. Sintomatología post-vacuna de Moderna.
3. Sintomatología post-vacuna de Pfizer.
4. Sintomatología de los pacientes durante la enfermedad de Covid-19.
5. Alergias de los participantes del proyecto.
6. Grupo sanguíneo de los participantes.

Índice de Imágenes

1. Estructura molecular del SARS-CoV-2.
2. Equipo de protección individual.

1. Glosario

Peplómero: Peplómero o espícula viral es una glicoproteína en forma de espícula presente en una cápside viral o una envoltura vírica. Estas protuberancias se unen solo a ciertos receptores en la célula huésped. Son esenciales tanto para la especificidad de huésped como para la infectividad viral.

Ectodominio: Dominio de una proteína integral de la membrana plasmática que queda del lado extracelular. En los receptores de membrana, los sitios específicos de unión del ligando específico se localizan en él.

2. Abreviaturas

“AEMPS”: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

“EMA”: Agencia Europea de Medicamentos.

“FDA”: Administración de Alimentos y Medicamentos.

“EPI”: Equipo de Protección Individual.

3. Introducción

El Covid-19 es el virus causante de un importante suceso de salud pública a nivel mundial: la pandemia del siglo XXI, lo cual, ha amenazado la salud de toda la humanidad y ha provocado un gran impacto político, económico, social y cultural en el mundo (1).

De manera general, la familia de los “Coronavirus” causan enfermedades de tipo respiratorio, gastrointestinal y afecciones del sistema nervioso central tanto en humanos como en animales (2). No solo constituye una amenaza para la vida, sino que afecta a la calidad de vida. Una de las características más relevantes de este microorganismo es su capacidad de mutación. Tienen la capacidad de producir modificaciones en su estructura y por lo tanto adaptarse a nuevos entornos, por lo que es capaz de modificar el tropismo del huésped y es, por esta razón, por lo que estos microorganismos son una amenaza constante y a largo plazo (2).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los β -Coronaviridae. Es un virus cuyo material genético es ARN de cadena positiva simple, que ingresa en la célula a través de una proteína espiga que se combina con la enzima convertidora de angiotensina 2 de la célula huésped, para así, ingresar en el organismo humano (1).

La endocitosis mediada por receptores es el principal proceso de entrada del virus a las células huésped. El SARS-CoV-2 utiliza para ello la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un receptor de la superficie celular que está presente en células del riñón, los vasos sanguíneos, el corazón y, lo que es más importante, en las células epiteliales del tracto respiratorio alveolar AT2 del pulmón (2).

La historia de esta familia de virus en relación con el ser humano comienza en la década de 1960 con el descubrimiento de los dos primeros coronavirus humanos (HCoV-229E y HCoV-OC43). El primer brote conocido en el ser humano se identificó en el invierno de 2002. Tras diferentes análisis virales de SARS, se evidenció que los murciélagos son los reservorios animales naturales para los SARS-CoV, y los gatos de civeta y los perros mapaches son los huéspedes intermediarios. En el año 2012, se identificó, en el ser humano, un nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) altamente patógeno. Esto demuestra que la pandemia iniciada en 2019 no ha sido la primera vez en la que los coronavirus se han transmitido de animales a humanos con consecuencias inesperadas para la salud pública. La historia de la familia de estos

microorganismos ha continuado con la reciente identificación del SARS-CoV-2 en el mercado mayorista de mariscos de Wuhan, China. Es el séptimo miembro de la familia de coronavirus que infecta a los humanos y presenta características diferentes al resto de coronavirus (2). Hipotéticamente, su procedencia es de origen zoonótico, es decir, la transmisión se produjo de un huésped animal a un ser humano (3).

Tras varios meses de pandemia descontrolada, múltiples fallecimientos, el colapso de los centros sanitarios, el agotamiento de los profesionales de la salud, y la paralización de países enteros durante meses debido a los confinamientos domiciliarios; la vacuna se visualizaba como la posible solución para frenar la expansión del virus y minimizar su impacto a todos los niveles. Para comprender el mecanismo de acción de las vacunas, es necesario conocer cómo es la composición estructural de los Coronavirus. Constan de cuatro proteínas estructurales: una de ellas es la proteína de la nucleocápside (N) que forma la cápside helicoidal para proteger su genoma. Toda la estructura está rodeada por una envoltura lipídica, que está formada por las otras tres proteínas: S (punta), E (envoltura) y M (membrana). Las proteínas de la membrana y de la envoltura son necesarias para el ensamblaje del virus y la proteína de la punta o pico es fundamental para permitir la entrada del virus y el reconocimiento de la célula huésped. La proteína espiga es el blanco para la elaboración de las vacunas dirigidas a prevenir el Covid-19. Es el factor clave para la entrada del virus por lo que, si esta entrada es bloqueada, se evitará la replicación de este y se romperá su ciclo en el ser humano.

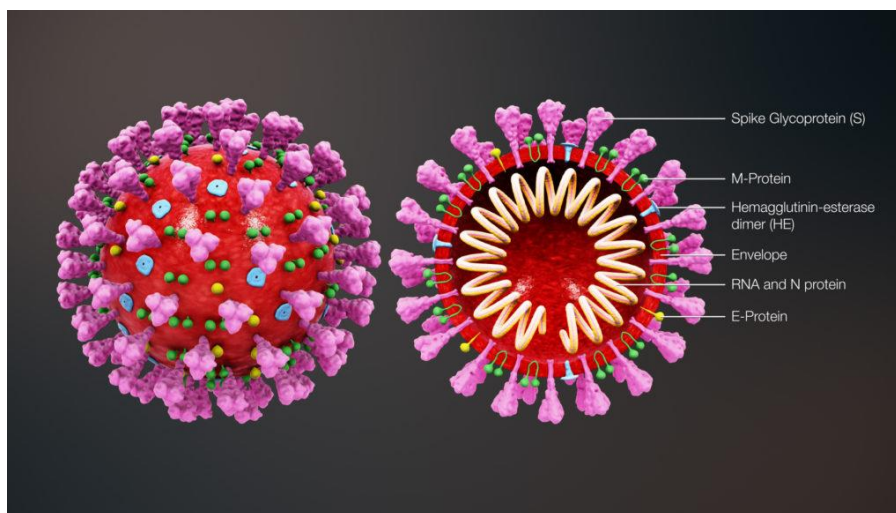


Imagen 1

Estructura molecular del SARS-CoV-2

Nota. *Estructura Molecular del SARS-CoV-2* [Fotografía], por Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid, 14 de abril de 2020 (4).

La proteína espiga o “Spike” está formada por 1200 aminoácidos con una estructura en forma de trímeros que le confiere dos características esenciales: la primera es la capacidad de contactar con el receptor de las células humanas llamado “Enzima convertidora de angiotensina”, y la segunda es que esta proteína viral posee aminoácidos con propiedades fusogénicas, capaces de fundir la membrana del virus con la membrana de las células humanas, además de una secuencia de aminoácidos que genera un plegamiento para captar y aproximar al virus para que se genere un contacto estrecho con la membrana de la célula huésped (5). La característica definitoria más llamativa de estos microorganismos es que forman grandes protuberancias (peplómeros) en la superficie del virus, lo cual, le aporta un aspecto externo como si el virus estuviera rodeado de “Coronas”. Comprende tres segmentos: ectodominio grande, dominio transmembrana y cola intracelular. Las subunidades de unión al receptor y la fusión de membranas reciben el nombre de los dominios “S1” y “S2” y se colocan en la región del ectodominio. Dentro del dominio S1 N-terminal se encuentra el dominio de la unión al receptor llamado RBD. Este dominio se encarga de unirse al receptor de “Enzima convertidora de angiotensina” de la célula huésped que recibe el nombre de ACE2. De esta manera se inicia la infección viral. La unión del virus provoca cambios conformacionales en el dominio Spike S2 que permite la fusión entre las membranas, y finalmente la transferencia de la nucleocápside a la célula. La proteína Spike ha sido el principal objetivo en el proceso de creación de las vacunas debido a su papel esencial durante la infección por coronavirus (5).

Se va a nombrar en varias ocasiones la “proteína espiga”. Esta proteína es un trímero en forma de clavo con tres cabezas S1 y un tallo trimérico S2. Cada “espina” está formada por tres subunidades u homotrímero, y la parte más distal de cada “corona” es la que posee la capacidad para unirse a la ACE2 (5).

Sintomatología de la enfermedad

La enfermedad presenta una sintomatología muy variada porque una gran cantidad de células del cuerpo humano localizadas en órganos diferentes poseen el receptor de la enzima convertidora de angiotensina, que es la puerta de entrada del virus a nuestras células. Se ha descrito en los alveolos humanos, los enterocitos del aparato digestivo, células del riñón, del aparato vascular y en el tejido nervioso (5).

Aunque la sintomatología de la infección por Covid-19 puede ser similar a un resfriado común, se puede generar un cuadro que provoque un impacto severo en la salud del paciente. Es el microorganismo causante del síndrome respiratorio agudo severo cuya sintomatología, generalmente, se manifiesta como fiebre y tos seca, dificultad respiratoria, escalofríos y fatiga. Además de la sintomatología pulmonar puede provocar lesiones en múltiples órganos. La sintomatología es similar a la que genera el virus “Influenza”, de ahí su dificultad para distinguir un virus del otro. Si se compara el SARS-CoV-2 con el MERS y/o la influenza, éste se transmite más fácilmente de humano a humano a través de gotas y su tasa de infección es más alta, pero presenta una tasa de mortalidad más baja (6). Una de las complicaciones más graves es el desarrollo de neumonía bilateral grave. Los pacientes pueden desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y cambios en la función cardíaca y hepática como consecuencia secundaria o relacionada con la enfermedad, lo que podría provocar fallos orgánicos múltiples y la muerte (3). Según datos de la OMS, a día de hoy se han registrado en todo el mundo 509 millones de casos confirmados de pacientes que han padecido la enfermedad y alrededor de 6 millones de personas han fallecido a causa de esta.

Las medidas de aislamiento y prevención son las habitualmente recomendadas para los virus de transmisión por vía aérea: distancia social, uso de habitación individual con presión positiva (en pacientes hospitalizados), uso de mascarilla quirúrgica o FFP (salvo en situaciones de especial riesgo), bata impermeable, guantes, gafas protectoras y el aislamiento y el tratamiento de apoyo sintomático siguen siendo clave para los pacientes con COVID-19 (3).



Imagen 2

Equipo de Protección Individual

Nota. Adaptado de *Resolución de Industria sobre los EPI para el COVID-19* [Fotografía], por Asociación Española de Normalización, 29 de abril de 2020 (7).

Tratamiento y abordaje de la enfermedad

La inmunoterapia es considerada una de las estrategias principales para la profilaxis y el abordaje del tratamiento de las enfermedades infecciosas. Requiere de la activación artificial del sistema inmunitario para combatir los microorganismos patógenos (8). La estrategia inicial para el desarrollo de la vacuna frente al COVID-19 fue provocar la producción de anticuerpos neutralizantes de la proteína S tras la vacunación (8). Tras ello, varios tipos de vacunas han sido aprobadas tras cumplir la normativa establecida y los criterios de seguridad necesarios. Las vacunas administradas han superado de manera adecuada las fases del proceso de desarrollo de una vacuna según las normas de la AEMPS, EMA o de la FDA. El proceso se inicia con la Fase Preclínica, en la que se inician los estudios in vitro (en laboratorio) y estudios in vivo (realizados en animales). A continuación, comienzan los ensayos clínicos, donde las vacunas se prueban en personas voluntarias para evaluar cómo funcionan, su seguridad y la eficacia protectora. Los Ensayos Clínicos constan de las siguientes fases: (9).

Ensayo Clínico de Fase I	Se comprueba la seguridad de la vacuna
Ensayo Clínico de Fase II	Se comprueba si genera la inmunidad esperada y búsqueda de la dosis adecuada y del intervalo necesario entre dosis
Fase III	Verificación de la seguridad y eficacia
Fase IV	Evaluación tras la comercialización de la vacuna a largo plazo

Según diversos estudios, los resultados muestran una excelente garantía de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de todas las vacunas administradas contra el COVID-19, lo que brinda, una gran confianza para el desarrollo y la aplicación clínica de las vacunas contra el virus (8).

La inmunización de la población a través de las vacunas no solo evitará la propagación del virus, sino que también se prevé que limitará y disminuirá las graves consecuencias para la salud, así como las mutaciones del virus que son uno de los principales problemas en la actualidad en el control de la pandemia. Las vacunas utilizadas son dos vacunas de tipo ARN mensajero (ARNm), tres vacunas de vector de adenovirus, cuatro vacunas

inactivadas y dos vacunas de subunidades proteicas (10). Las vacunas que se han estudiado en este proyecto de investigación han sido: Pfizer-BioNTech (ARNm), Moderna (ARNm) y AstraZeneca (Vacuna de vector viral).

El mecanismo de acción de las vacunas para generar inmunidad

Las vacunas de ARN mensajero se basan en modificaciones genéticas que les brindan a las células las instrucciones necesarias para producir la proteína de la espícula que se encuentra en la superficie del virus del Covid-19. Tras la vacunación, las células musculares del organismo que ha recibido la dosis de inmunización comienzan a producir las partes de la proteína de la espícula y a ubicarlas en las superficies de las células del sujeto (11). Este mecanismo genera la producción de anticuerpos. Si en algún momento la persona se infecta por el virus, su organismo tendrá anticuerpos, a través de los cuales, poder combatir el virus.

Tras recibir las instrucciones, el ARNm comienza a dividirse. Nunca ingresa en el propio núcleo de las células, donde se encuentra el propio ADN. Tanto la vacuna de marca “Pfizer-BioNTech” como la “Moderna” son de tipo ARNm (11).

La vacuna de tipo “vector viral” consiste en la elaboración de una versión modificada del virus. Para ello, se coloca en un laboratorio parte del material genético del virus concreto, en este caso, del COVID-19 en una versión modificada de un virus diferente que recibirá el nombre de vector viral. Cuando el vector viral ingresa en las células, entrega el material genético que tiene almacenado del COVID-19 y que proporciona las instrucciones que necesitan las células para hacer copias de la proteína de la espícula. Una vez que las células forman esta proteína en la superficie, el sistema inmunitario de la persona desencadena su función y comienza a formar anticuerpos y glóbulos blancos de defensa. Las vacunas “Janssen” de Johnson & Johnson y AstraZeneca funcionan de esta manera.

4. Justificación

Este proyecto de investigación se fundamenta en un episodio dramático, de actualidad y crucial en la historia de la humanidad cuyas consecuencias estarán presentes durante años en todos los ámbitos de la sociedad (12). 104.000 personas han fallecido en España y 6.22 millones de personas en todo el mundo. El número total de casos registrados en España ha sido de 11.7 millones de personas mientras que la cifra asciende a 509 millones de casos confirmados en toda la población mundial. El total de ingresos hospitalarios en España ha sido de 510.920 pacientes y 48.867 han precisado ser atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivos por el agravamiento de su situación (13). Además, alrededor de 77.831 empresas han desaparecido desde que comenzó la pandemia debido a la paralización de la economía en los tiempos de confinamiento (13).

En la mayoría de los estudios la efectividad de las vacunas contra la enfermedad grave se mantuvo alta ($\geq 70\%$) hasta 6 meses después de la vacunación para las tres vacunas que se evalúan (AstraZeneca, Moderna y PfizerBioNTech) (y de forma específica $\geq 80\%$ para las dos vacunas de ARNm). Sin embargo, a los 6 meses se ha detectado una caída en la eficacia de una media de 9.5 a 10.0 puntos porcentuales (14). Todas las vacunas contra el Covid-19 requieren dos dosis entre las cuales haya 2-3 semanas de diferencia (alrededor de 21 días) de forma general para alcanzar el nivel de inmunidad en el que el organismo esté protegido contra el virus. Se evaluó por tanto que la aplicación de una sola dosis no era suficiente y que la eficacia de las vacunas se lograba después de la segunda dosis. Por ejemplo, Pfizer pasa de un 57-61% de inmunidad tras la primera dosis hasta el 95% tras la segunda. En el caso de AstraZeneca, sus cifras eran de 60-73% a un 82.4%. Las vacunas estudiadas tienen un periodo inmunitario de alrededor de 6 meses, argumento que explica el por qué se ha precisado la administración de dosis de refuerzo para mantener el nivel adecuado de inmunidad. La dosis de refuerzo no solo aumenta el número de linfocitos B de memoria que ya estaban presentes después de la segunda dosis, sino que también genera nuevas células, lo que aumenta la potencia y el repertorio de los anticuerpos de memoria específicas de Spike (15).

Ha existido durante estos meses gran polémica acerca de qué tipo de vacuna es la “mejor”, la que genera más inmunidad o la que genera menor cantidad de reacciones adversas. La bibliografía distingue entre los dos tipos de vacunas que se estudian en este proyecto, que las vacunas de ARNm son más eficaces a la hora de producir inmunidad. Tras diversos

estudios, se concluyó que las vacunas de tipo ARNm tienen una eficacia del 94.6 % mientras que las vacunas de vector viral presentaron una eficacia del 80.2 % (15). Tras el análisis de los resultados de las analíticas, que en este proyecto se estudian, se obtendrán conclusiones en nuestro grupo de estudio acerca de qué vacuna o qué mezclas de vacunas son las más efectivas a la hora de producir inmunidad. El análisis se realizará atendiendo al tipo de vacuna específica recibida.

En este estudio se pretende correlacionar la información personal y sanitaria de los pacientes, para identificar patrones inmunológicos de dichos sujetos en respuesta a la vacunación o al contacto con la enfermedad. Con la información complementaria obtenida a través de los cuestionarios, se pretende determinar si factores como enfermedades previas, tratamientos sistémicos, alergias, síntomas post-vacuna o el grupo sanguíneo afectan a la inmunidad generada, lo cual hace que este proyecto sea innovador puesto que se centra en factores individuales e intrínsecos de cada persona. Se parte de un sesgo inicial puesto que se ha trabajado con una muestra relativamente pequeña de participantes que probablemente no represente a toda la población, por lo que es un factor relevante que se debe tener en cuenta.

Durante la pandemia, la posibilidad de desarrollar una vacuna que frenara la expansión del virus o que al menos permitiera que la sintomatología de la enfermedad fuera más leve para reducir la cantidad de fallecimientos, era el principal objetivo que se trataba alcanzar. Pero ahora que la expansión del virus está más controlada se puede profundizar más en factores individuales y más específicos de cada persona que pueden afectar al desarrollo de anticuerpos. Por esto, los resultados obtenidos de los cuestionarios enviados individualmente a cada participante se consideran una información valiosa y muy enriquecedora para la investigación. Las vacunas del Covid-19 están cambiando el curso de la pandemia y por ello, los resultados que se obtengan de este proyecto podrán dar explicación a muchas de las preguntas que se puedan tener acerca del proceso de inmunización.

5. Objetivos

Objetivo general

- Analizar el grado de inmunidad generado a partir de las diferentes vacunas administradas frente al Covid-19.

Objetivos específicos

- Evaluar qué vacuna frente al Covid-19 o qué mezcla de vacunas generan más inmunidad.
- Analizar si enfermedades previas pudieran influir en el proceso de generar inmunidad.
- Examinar si los síntomas post-vacuna pudieran tener relación con el grado de inmunidad generado.

6. Metodología

Este trabajo consiste en un Proyecto de Investigación. La búsqueda bibliográfica para encontrar artículos basados en la evidencia científica para obtener toda la información necesaria para el desarrollo del proyecto se ha realizado principalmente en la base de datos bibliográfica “Pubmed”. Las palabras claves que se han utilizado han sido “Covid-19”, “Inmunity” y “Vaccines”. Como operadores booleanos se ha utilizado “AND” puesto que se pretendía que tanto inmunidad como el término vacunas estuvieran asociados de manera exclusiva con el Covid-19.

Los filtros utilizados han sido: posibilidad de obtención del texto completo, revisiones sistemáticas, todos los idiomas y estudios de los últimos cinco años. Todos los registros de búsqueda se revisaron primero por título y resumen. Tras lo cual se leyeron los textos completos. Los artículos que no trataban de inmunidad tras la vacunación, sino de inmunidad natural tras haber pasado la enfermedad, fueron descartados.

La población de estudio del proyecto está formada por trabajadores del Instituto de Oftalmobiología Aplicada de Valladolid (IOBA) que han recibido dos dosis de vacuna del Covid-19 o han pasado la enfermedad y que por tanto son susceptibles de haber desarrollado anticuerpos de esta. El cálculo del tamaño se ha realizado en base al tiempo disponible y al número de personas dispuestas y con voluntariedad de participar.

El proyecto consiste en analizar de forma retrospectiva la cantidad de anticuerpos frente al virus Covid-19 de las muestras de sangre que habían sido extraídas a la población de estudio en dos momentos diferentes a través de la técnica Elisa. Se habían realizado dos extracciones, una tras la administración de la primera dosis de la vacuna (en las fechas del 13/06/2021 al 25/06/2021) y la segunda tras la segunda dosis (entre el 16/11/2021 y el 22/11/2021). En algunos casos la persona pasó la enfermedad de manera espontánea por lo que no se le administró la segunda dosis de la vacuna.

Los resultados de las analíticas sanguíneas obtenidos a través de la Técnica Elisa se analizaron junto con datos de la población diana que se recogieron a través de un cuestionario que se envió vía correo electrónico. El Anexo I corresponde al cuestionario que se envió a los participantes.

Se evaluaron las siguientes vacunas para este proyecto de investigación: Moderna, Pfizer, AstraZeneca y también se tuvo en cuenta aquellas personas a las que no se les administró

la segunda dosis debido a que pasaron la enfermedad. Se analizaron un total de 58 muestras.

Tabla 1. Límites del resultado UA/ml (cuantificación de anticuerpos en sangre) *

	Cuantificación	Significado
Negativo	< 9	No tiene anticuerpos
Indeterminado	≥ 9 - < 14	Se desconoce
Positivo	≥ 14	Tiene anticuerpos

*UA: Unidades Arbitrarias: para la medición de magnitudes relacionadas con anticuerpos, generalmente se aprovecha la propiedad de estas moléculas de ser capaces de unirse de forma más o menos específica a un antígeno. Esta “capacidad de unión” es proporcional a la concentración de anticuerpo y dependiente del procedimiento de medida, pero no puede expresarse mediante unidades del Sistema Internacional. Cuando no existe un patrón internacional que sirva como referencia, es frecuente expresar la concentración de los anticuerpos en “unidades arbitrarias (UA) y referirse al procedimiento de medida empleado. Los valores de las UA obtenidos con distintos procedimientos de medida no son equivalentes.

Consideraciones éticas

Con el fin de cumplir el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD), los participantes firmaron un consentimiento informado previo a cada extracción.

Se envió por correo electrónico a los participantes el cuestionario junto con un consentimiento informado que tuvieron que devolver firmado. En él se les solicitó la participación en el estudio y se explicaba que consienten que los datos van a utilizarse con fines de investigación. Además, se les hizo saber que la información que aportaron será confidencial y que los datos clínicos sobre su enfermedad serán almacenados en un fichero automatizado cuya información se utilizará exclusivamente con este fin científico. Los participantes han sido tratados por un número de caso, y el encuestador solo conservará esta información durante el tiempo necesario para analizarla.

En cuanto a los Comités de Ética se realizaron los procedimientos necesarios específicos para la realización del estudio por parte de:

- Comisión de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería, Universidad de Valladolid ANEXO II
- Comisión de Investigación del IOBA ANEXO III
Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud de Valladolid ANEXO IV

7. Resultados

En la evaluación preliminar se realizaron 58 extracciones sanguíneas de 59 sujetos para obtener los resultados de inmunidad de manera individual y de forma global según el tipo de vacuna y por cada dosis. Sin embargo, 8 personas firmaron el consentimiento informado y 21 personas respondieron a la encuesta. Por lo tanto, en cuanto a la información complementaria que se ha obtenido de dichas encuestas se han perdido 38 sujetos. Tras el análisis de las muestras sanguíneas se procede a la presentación de los resultados.

Tabla 2. Resultado de las muestras sanguíneas realizadas.

	N ° de muestras analizadas	Media	Desviación estándar	Máximo muestra	Mínimo muestra
Datos medios	58	209,74	122,32	477	2
Nombre comercial de la vacuna					
AstraZeneca-Pfizer	2	382,5	47,38	416	349
Covid-19 - Moderna	2	382	86,27	443	321
Moderna	26	282,08	81,99	477	167
Pfizer	5	132,2	55,47	215	76
AstraZeneca	18	128,28	85,67	286	18
Covid-19	3	106	97,25	207	13
AstraZeneca 1ª Dosis	1	12		12	12
Otras	1	2		2	2

La técnica ELISA permite la obtención de resultados de IgG (anti-N y anti-S), o inmunoglobulinas/anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

Tabla 3. Resultado de las muestras sanguíneas separadas por extracciones

	Fecha 1ª Extracción: 13/06/2021 – 25/06/2021		Fecha 2ª Extracción: 16/11/2021 – 22/11/2021			
Nombre comercial de la vacuna	N.º Pacientes	Resultado medio	N.º Pacientes	Resultado medio	Diferencia (b-a)	
	58	210	49 + 1	125	-78.4	

AstraZeneca	17	122	14	57	-69	-56%
AstraZeneca 1ª Dosis	1	12	1	203	191	1592%
AstraZeneca - Pfizer	2	383	2	197	-186	-48%
Covid 19	3	106	3	334	228	215%
Covid 19 - Moderna	2	382	1	210	-233	-61%
Moderna	27	280	23	144	-132	-47%
Otras	1	2	1	3	1	50%
Pfizer	5	132	4	51	-83	-63%
No en 1ª Extracción			1		128	

Los resultados encontrados referentes a la cantidad de anticuerpos generados, ordenados de mayor a menor, fueron los siguientes:

- El binomio que más inmunidad produjo fue AstraZeneca-Pfizer con una media de 382,5 UA/ml, (2 muestras tomadas).
- Aquellas personas que han pasado el Covid-19 y además recibieron una dosis de Moderna, se ha registrado una media de las 2 muestras analizadas de 382 UA/ml (ligera diferencia con la primera opción). Estos pacientes pasaron primero la enfermedad y después se les administró la vacuna.
- Los pacientes que recibieron dos vacunas de Moderna presentaron un total de 282,08 UA/ml como media de las 26 muestras analizadas de este patrón.
- En los pacientes que recibieron las dos dosis de Pfizer, con una media entre las 5 muestras tomadas se encontró la cantidad de 132,2 UA/ml.
- Con la pauta de AstraZeneca se obtuvo 128.8 UA/ml como media de las 18 muestras extraídas.
- El siguiente lugar lo ocupa aquellas personas que pasaron el Covid-19 y por tanto no fueron vacunadas. Se obtuvo una inmunidad de 106 como media.
- Una sola dosis de AstraZeneca obtuvo 12 unidades, lo cual, según los indicadores establecidos en nuestra muestra indica que se desconoce si se llegaron a producir anticuerpos valorables.

La cantidad máxima alcanzada por una única muestra fue de 477 UA/ml y corresponde a una dosis de Moderna seguido del binomio de Covid-19– Moderna con el dato de 443 UA/ml.

Resultados obtenidos de los cuestionarios a los participantes

En las tablas y figuras siguientes se refleja toda la información obtenida de las respuestas de los participantes a los cuestionarios.

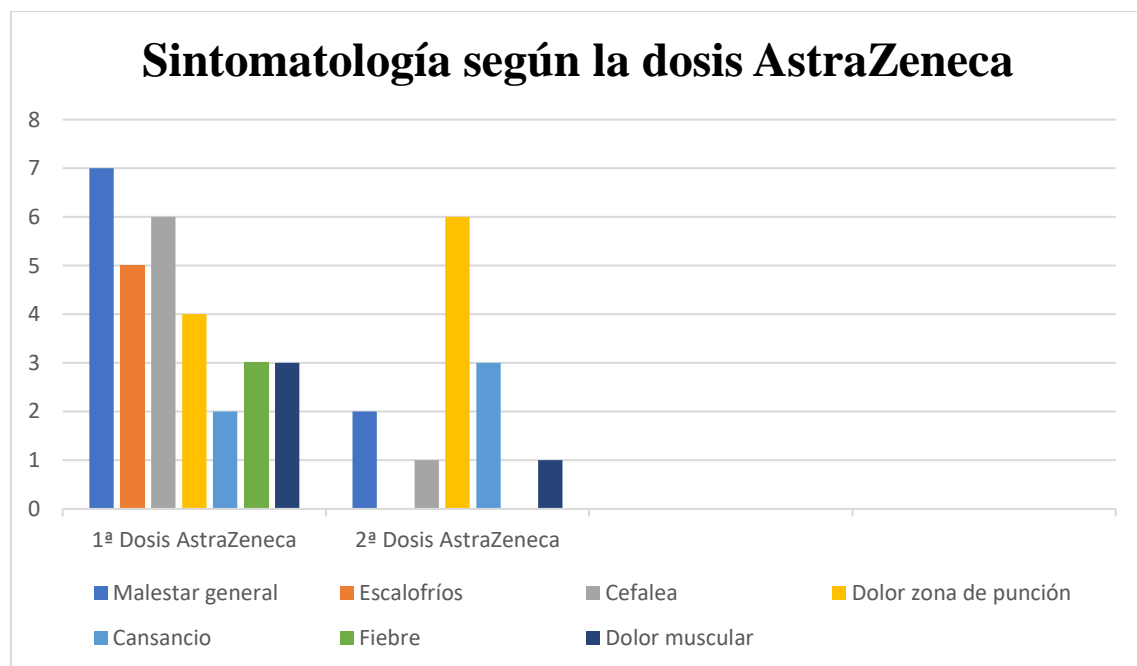


Figura 1. Sintomatología post-vacuna de AstraZeneca

1ª dosis: el síntoma más común ha sido el malestar general registrado en 7 personas del total de 30, seguido de la cefalea (6 casos) y de los escalofríos (5 casos). El dolor en la zona de punción fue referido por 4 pacientes y la fiebre y el dolor muscular ambos por 3 pacientes cada uno. En cuanto al cansancio, se registró en 2 pacientes.

2ª dosis: la segunda dosis de AstraZeneca generó menor cantidad de reacciones adversas en comparación con la primera dosis de la misma vacuna. El más frecuente fue el dolor de la zona de punción (6 pacientes) mientras que el cansancio fue referido por 3. Apenas 2 pacientes refirieron malestar general y 2 pacientes cefalea y el dolor muscular respectivamente.

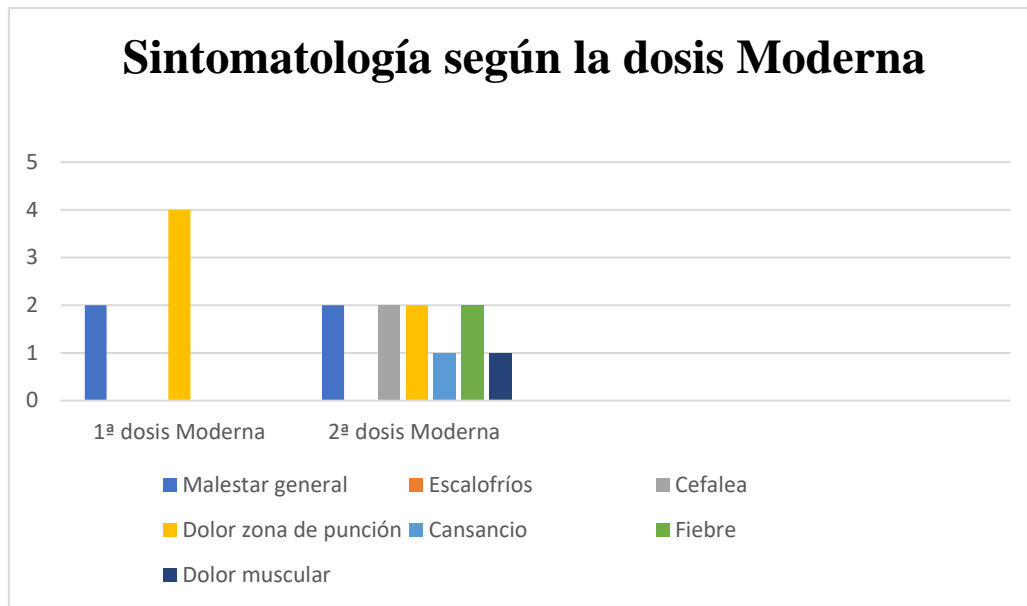


Figura 2. Sintomatología post-vacuna de Moderna

1ª dosis: 6 pacientes refirieron haber sufrido síntomas post-vacuna tras la primera dosis de Moderna. En concreto, 4 de ellos expresaron dolor en la zona de punción y 2 de ellos malestar general.

2ª dosis: el número de pacientes que sufrieron síntomas post-vacuna fue mayor con la segunda dosis. Malestar general (2 casos), cefalea (2 pacientes), dolor en la zona de punción (2 casos registrados), fiebre (2), cansancio (1) y dolor muscular (1).

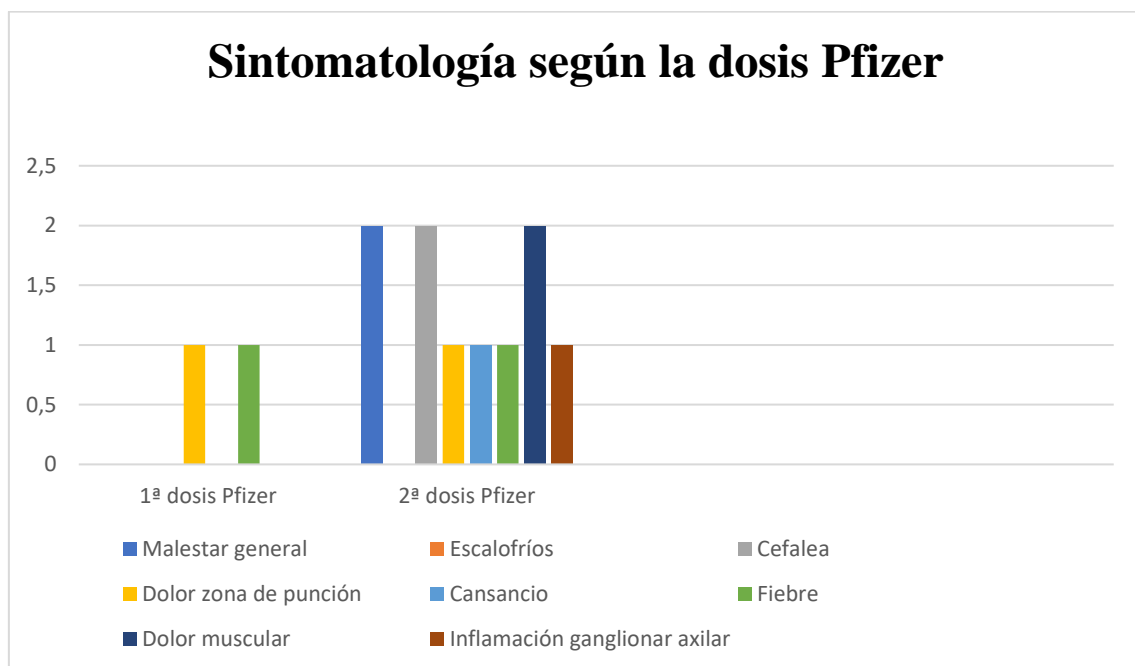


Figura 3. Sintomatología post-vacuna de Pfizer

1ª dosis: En cuanto a Pfizer, en la primera dosis los pacientes apenas experimentaron síntomas. Solo se registró 1 caso de dolor en la zona de punción y otro caso de fiebre.

2ª dosis: En comparación con la primera dosis, las personas que fueron vacunados con Pfizer como segunda dosis, se ha visto aumentada la incidencia de síntomas post-vacuna. Malestar general (2 casos), cefalea (2 pacientes), dolor en la zona de punción (1 caso), cansancio (1), fiebre (1) y dolor muscular (2 participantes). Un paciente refirió haber sufrido inflamación en la zona axilar del brazo de la punción de breve duración.

Como comparación entre las vacunas, AstraZeneca es el tipo de vacuna que independientemente de la dosis más cantidad de síntomas post-vacuna produce con un total de 43 casos registrados en nuestro estudio entre ambas dosis (30 tras la primera dosis y 13 tras la segunda). A continuación, Moderna, con un total de 16 síntomas registrados (6 casos tras la primera dosis y 10 tras la segunda). Y finalmente Pfizer, con una cantidad de 12 síntomas post-vacuna (2 tras la primera dosis y 10 tras la segunda).

Individuos que han pasado el Covid-19

Cuatro de los sujetos se han infectado de Covid-19, dos de ellos durante el desarrollo del proyecto de investigación por lo que afectó a su proceso de vacunación. El primero, primero pasó la enfermedad el 26/01/2021 y los síntomas que refiere durante la enfermedad son fiebre y neumonía bilateral. En diciembre de 2021 se le administró la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca con la que expresó haber sufrido posteriormente malestar general. No se administró la segunda dosis de la vacuna.

El otro paciente que se ha contagiado de Covid-19 durante la realización del estudio, fue diagnosticado el 27/01/2021. La enfermedad cursó con los siguientes síntomas: fiebre, cefalea, escalofríos y malestar general. Tras la primera dosis de la vacuna (Moderna), refirió haber tenido dolor en la zona de punción y malestar general. La segunda dosis fue de Pfizer y el síntoma referido fue dolor en la zona de punción.

La sintomatología que han referido durante la enfermedad se resume en la siguiente figura:

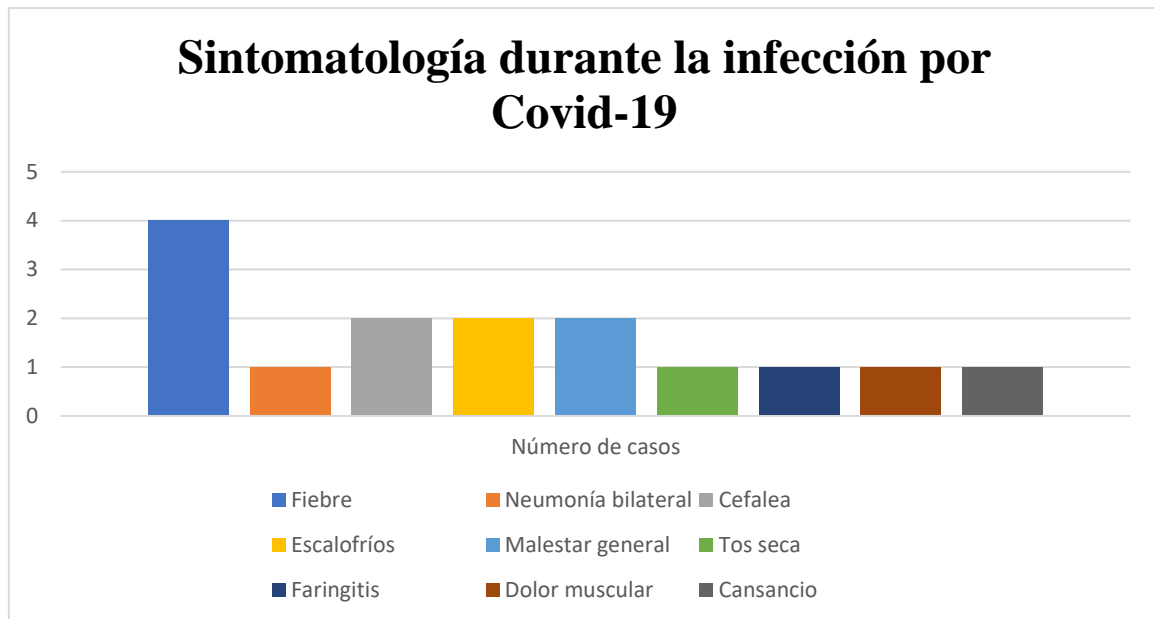


Figura 4. Sintomatología de los pacientes durante la enfermedad de Covid-19

Durante la infección por Covid-19 el síntoma más frecuente fue la fiebre (4 pacientes). La cefalea, escalofríos y malestar general fue registrado por 2 pacientes cada uno de los síntomas. Y el resto de los síntomas se han registrado por 1 paciente cada uno: neumonía bilateral, tos seca, faringitis, cansancio y dolor muscular.

En cuanto a las enfermedades previas de los participantes se han registrado los siguientes datos:

Tabla 4. Tipos de enfermedades crónicas de los participantes

Enfermedad crónica	Número de casos
Enfermedad respiratoria <ul style="list-style-type: none"> Uno de ellos especifica: “Asma bronquial” 	2
Enfermedades cardiovasculares <ul style="list-style-type: none"> Uno de ellos especifica: “Hipertensión arterial” 	2
Alteraciones tiroideas <ul style="list-style-type: none"> Uno de ellos especifica: “Enfermedad de Graves Basedow” 	3
Síndrome de Raynaud	1
Psoriasis	1

La enfermedad más prevalente del grupo de personas que contestaron la encuesta fueron las alteraciones tiroideas, tras lo cual las enfermedades respiratorias y cardiovasculares y, por último, como enfermedades más concretas un paciente especificó “Síndrome de Raynaud” y otro “Psoriasis”.

Se van a numerar a los pacientes que presentan enfermedades crónicas del 1 al 9 para no utilizar sus nombres propios preservando la Ley de Protección de Datos. El apartado “valor” indica la comparación de la inmunidad del individuo con la inmunidad general generada por su pauta de vacunación, valorando si es superior o inferior a esta.

Tabla 5. Enfermedades de los participantes y valoración de la inmunidad

Paciente	Enfermedad sistémica	1ª Dosis	2ª Dosis	Media Test Elisa	Valor
1	Enfermedad respiratoria	AstraZeneca	AstraZeneca	Media 149 UA/ml	Superior media
2	Enfermedad cardiovascular	Covid-19	Moderna	198.5 UA/ml	Inferior media
3	Hipertensión arterial	Moderna		164.5 UA/ml	Inferior media
4	Alteración tiroidea	AstraZeneca	AstraZeneca	43.5 UA/ml	Inferior media
5	Alteración tiroidea	Pfizer	Pfizer	55 UA/ml	Inferior media
6	Alteración tiroidea: “Enfermedad de Graves Basedow”	Moderna	Moderna	211 UA/ml	Inferior media
7	Enfermedad respiratoria: asma bronquial	Pfizer	Pfizer	146 UA/ml	Superior media
8	Síndrome de Raynaud	AstraZeneca	Pfizer	298 UA/ml	Inferior media
9	Psoriasis	AstraZeneca	AstraZeneca	176 UA/ml	Superior media

Inmunidad generada por las combinaciones de vacunas: AstraZeneca-Pfizer: 382.5; Covid-19 – Moderna: 382; Moderna: 282.08; Pfizer: 132.2; AstraZeneca: 128.28; Covid-19: 106; AstraZeneca 1ª dosis: 12.

Enfermedades tiroideas

El primero de los pacientes que padece una enfermedad tiroidea fue vacunado con dos dosis de AstraZeneca cuyos síntomas tras la primera fueron fiebre y dolor en la zona de punción y tras la segunda dosis fueron dolor en la zona de punción. Se realizaron dos extracciones sanguíneas para valorar el nivel de inmunidad generado por las vacunas y tras la primera extracción (23/06/2021) el resultado fue de 57 UA/ml y tras la segunda extracción (18/11/2021) fue de 30 UA/ml. La medicación que toma es Eutirox 112.

El segundo de los pacientes fue vacunado con dos dosis de Pfizer. No presentó sintomatología tras ninguna de las dos dosis de la vacuna. Tras la primera extracción (21/06/2021) el resultado fue de 90 UA/ml y tras la segunda extracción se obtuvo 20 UA/ml. Como medicación crónica toma Eutirox 50 mcgr.

El tercero de los pacientes padece una enfermedad tiroidea concreta denominada “Enfermedad de Graves Basedow”. Como pauta de vacunación, recibió dos dosis de Moderna. Como sintomatología tras las vacunas, tras la primera dosis sintió malestar general. Sin embargo, tras la segunda dosis fiebre, cefalea, dolor muscular, malestar general, cansancio y dolor en la zona de punción. Tras la primera extracción sanguínea (14/06/2021) se obtuvo 260 UA/ml y tras la segunda extracción 162 UA/ml. Como medicación crónica toma Eutirox 100 y hierro.

Referente a las alergias:

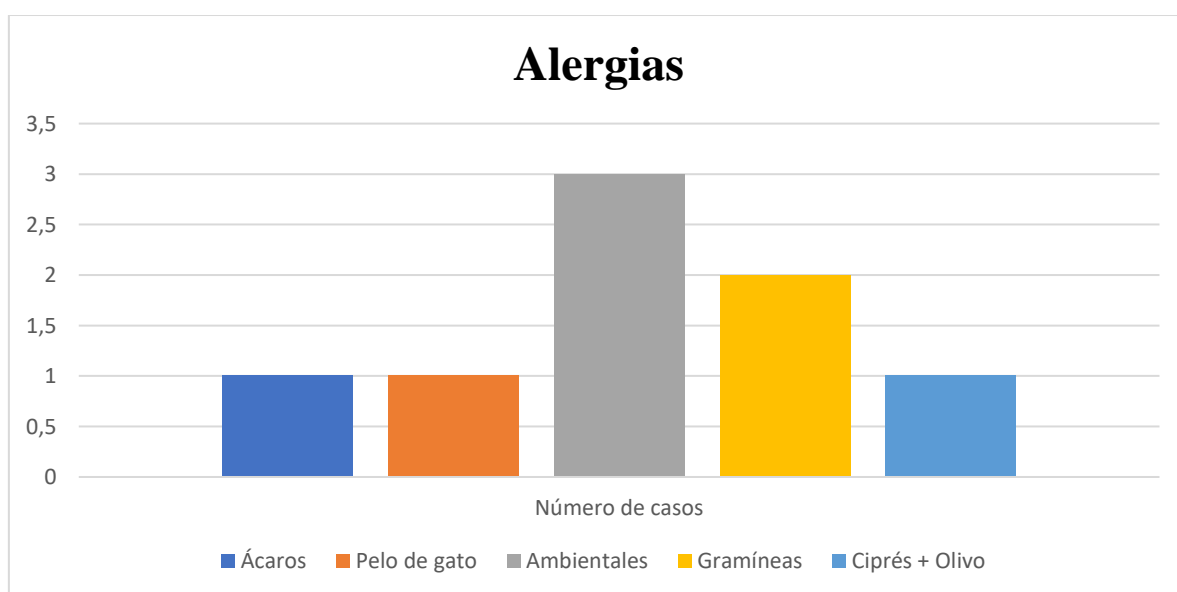


Figura 5. Alergias de los participantes del proyecto

Lo más frecuente fue las alergias ambientales (especialmente al polen de plantas), y dos pacientes también especifican otras tales como pelo de gato y ácaros.

Respecto a los tratamientos crónicos que toman los sujetos de manera habitual:

Tabla 6. Medicación crónica de los individuos

Tipo de medicación	Número de casos
Anticonceptivos	1
Antihipertensivos <ul style="list-style-type: none">• En concreto, Micardis Plus 80/25 + Coropres 25 + Seguril 40	1
Tratamiento hormonal (indicado para el hipotiroidismo) <ul style="list-style-type: none">• Eutirox	3
Protector de estómago <ul style="list-style-type: none">• Omeprazol	1
Atorvastatina	1
Tratamiento anti anémico <ul style="list-style-type: none">• Hierro	1

En concordancia con las enfermedades que se registraron en la encuesta, el tratamiento con más incidencia fue los tratamientos hormonales específicos para tratar el hipotiroidismo (Eutirox). Otros pacientes también especifican: anticonceptivos, antihipertensivo, protector de estómago (Omeprazol), Atorvastatina y tratamiento anti anémico (Hierro).

Se recogieron datos referentes al grupo sanguíneo de cada uno de los participantes:

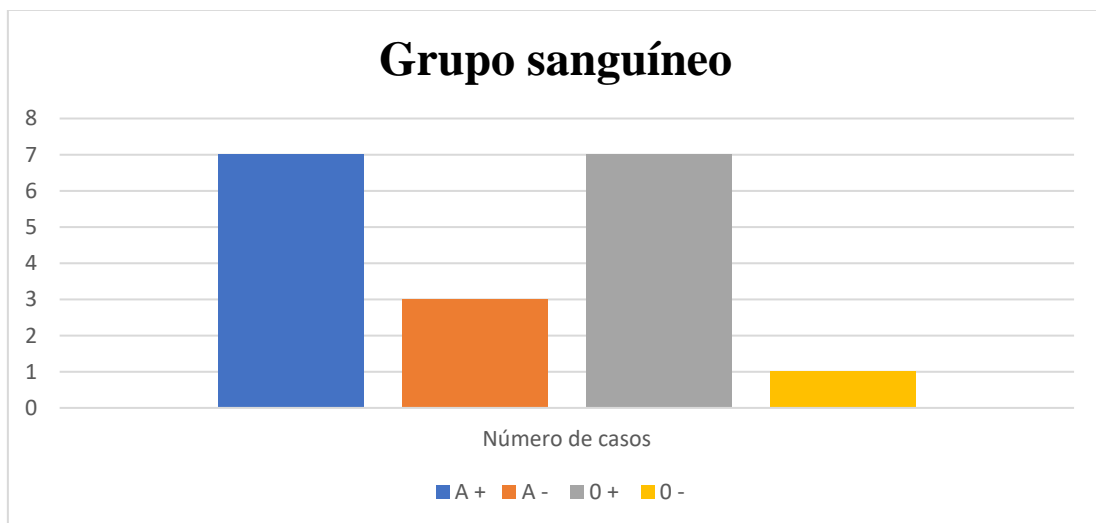


Figura 6. Grupo sanguíneo de los participantes

Los grupos más prevalentes fueron A+ junto con 0+. Tras ellos se registró por número de participantes pertenecientes a este grupo el A- y el número con menor cantidad de sujetos fue 0-.

Con respecto al grupo sanguíneo, se ha realizado una media de cada paciente con respecto al resultado de la primera y la segunda extracción para saber individualmente qué inmunidad se produjo. Tras lo cual, según los grupos sanguíneos se realizó otra media entre las personas que pertenecen al mismo grupo para conocer qué grupo sanguíneo es en el que se generaron más cantidad de anticuerpos frente al Covid-19.

En cuanto al grupo A+, la media entre todos los pacientes que pertenecen a este grupo dio un resultado de 142 UA/ml.

Con respecto al grupo A-, la media es un resultado de 83.5 UA/ml de anticuerpos frente al Covid-19.

En relación con el grupo sanguíneo 0+, el resultado obtenido de inmunidad entre los pacientes ha sido 157,8 UA/ml.

En cuanto al grupo sanguíneo 0-, el resultado de inmunidad obtenido ha sido 146 UA/ml.

8. Discusión

En relación con los síntomas post-vacuna se discutirán los resultados por vacunas y dosis y entre las propias vacunas.

AstraZeneca

El síntoma post-vacuna más frecuente experimentado por los sujetos de este estudio tras la administración de una dosis cualquiera de AstraZeneca ha sido el dolor en la zona de punción y tras esto, malestar general y cefalea. Otros autores relatan que según sus estudios los más frecuentes fueron el dolor en el lugar de la inyección (experimentado por más del 60%) y el dolor de cabeza y fatiga (experimentado por más de la mitad de los participantes). Por lo tanto, coincide con los datos obtenidos en este proyecto lo cual aporta veracidad (18). Además, en dicho estudio también se realiza una comparación de las reacciones entre las dosis y señalan que: “En comparación con la primera dosis, las reacciones adversas notificadas después de la segunda dosis fueron más leves y menos frecuentes” (18). Este hecho coincide con los resultados de este estudio en el que se han registrado menor cantidad de reacciones adversas y menos diversas en la segunda dosis. Según el 11º Informe de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los síntomas más frecuentes registrados durante la vacunación en España por esta vacuna han sido: pirexia, cefalea y mialgia o dolor muscular (19). Considero que distan levemente de los resultados de este estudio puesto que comparando las 9.791.385 dosis que se estudian en el informe de la AEMPS, nuestra muestra de pacientes resulta insignificante.

Moderna

El síntoma post-vacuna más frecuente registrado tras la administración de una dosis de Moderna ha sido el dolor en la zona de punción y tras lo cual malestar general, cefalea y fiebre (en el orden que se indica). Según el 14º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas Covid-19 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los acontecimientos adversos más notificados durante la vacunación han sido hasta el momento: pirexia, cefalea y mialgia (20). En el informe que se menciona se han estudiado 23.385.714 dosis por lo que la cantidad de efectos adversos estudiados no se puede comparar con la cantidad de reacciones adversas que se han valorado en este estudio, de

ahí la disparidad en ciertos resultados. Se considera además que la diferencia en los resultados con respecto a este informe deriva de la limitación de este proyecto: 21 participantes han respondido a los cuestionarios de donde se ha obtenido la información acerca de la sintomatología y, por lo tanto, en comparación con las 58 muestras sanguíneas que se han analizado, se perdió información en ese sentido.

Pfizer

Los síntomas post-vacuna más frecuentes experimentados por los individuos tras la administración de una dosis de Pfizer han sido: malestar general, cefalea, dolor zona de punción, fiebre y dolor muscular, sin que exista diferencia en la incidencia entre ellos. Según el 14º Informe de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios las reacciones adversas más notificadas con la vacuna Pfizer han sido: pirexia, cefalea, mialgia y dolor en la zona de vacunación (20). La similitud de los resultados se considera que es debido a que se registraron poca cantidad de reacciones adversas ante Pfizer en los cuestionarios por lo que, aquellos que se registraron son realmente los que más se han expresado con esta vacuna.

El síntoma post-vacuna más frecuente sin distinguir el tipo ha sido el dolor en la zona de punción con un total de 18 casos registrados. El siguiente con más incidencia ha sido el malestar general con un total de 15 casos junto con la cefalea con un total de 11 pacientes. Según la bibliografía consultada, el síntoma más frecuente sin distinguir el tipo de vacuna ha sido la reacción en el lugar de la inyección. Tras lo cual cansancio y cefalea (23). Con lo cual, los resultados se contrastan adecuadamente. Se considera lógico que el dolor en la zona de punción sea la reacción adversa más frecuente puesto que ante cualquier inyección es la respuesta habitual que se produce (23).

Discusión entre las vacunas

Respecto a las vacunas de Moderna y Pfizer, los síntomas fueron más numerosos y variados tras la administración de la segunda dosis de la vacuna en comparación con la

primera. Sin embargo, en el caso de AstraZeneca los síntomas post-vacuna tras la primera dosis son más numerosos y heterogéneos que los observados en la segunda dosis.

Según un artículo de la Agencia Sinc, la razón por la que se producen más reacciones adversas tras la segunda dosis de Moderna y Pfizer es que el organismo ya ha estado en contacto con el antígeno del virus que contiene la vacuna y gracias a esto, es capaz de reaccionar de forma más acentuada que en el primer contacto (21). Según César Hernández, responsable del departamento de medicamentos de uso humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: “La respuesta que genera el organismo es una especie de memoria de la primera. Por eso, también se consigue una mayor inmunidad” (21). En la misma línea, Mathie Molimard, jefe del departamento de farmacología del Hospital Universitario de Burdeos, explicó que cuando se administra la segunda dosis las células de memoria del organismo se ponen en marcha y “todo el sistema de defensa intenta luchar frente a esa vacuna”, de ahí la mayor reacción a la inyección expresada a través de la sintomatología más abundante. El cuerpo ya presenta anticuerpos de memoria por lo que la respuesta ante el nuevo estímulo es más llamativa (21).

El hecho de que con AstraZeneca no ocurra lo mismo se debe a una diferencia que surge por el tipo de vacuna. Las vacunas de ARN mensajero (Moderna y Pfizer) generan más reacciones adversas en la segunda dosis al contrario que las vacunas de vector viral (AstraZeneca) que generan más durante la primera dosis tal como indica el doctor Pérez Martín “en el caso de AstraZeneca en general la segunda dosis es menos reactogénica que la primera” (22).

Infección por Covid-19

En referencia a las personas que pasaron el Covid-19 durante el proceso de vacunación, se han registrado dos pacientes. El primero de ellos tuvo la enfermedad y tras un tiempo se le administró la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca. No se administró la segunda dosis de la vacuna. El otro paciente que se ha contagiado de Covid-19 durante la realización del estudio se administró dos dosis posteriores. La evidencia actual refleja que la inmunidad generada de forma natural tras la infección se pierde con el tiempo y es heterogénea entre la población y, sin embargo, “la respuesta inmune tras la vacunación es más fiable, consistente y predecible que la producida por la infección” (24). Los

estudios inmunológicos revelan que la vacunación posterior a la infección por Covid-19 refuerza la respuesta inmune y reduce el riesgo de reinfección, incluidas las nuevas variantes del virus (24). Por lo que no solo no presenta riesgos vacunarse a pesar de haber pasado la enfermedad, sino que es beneficioso para la generación de inmunidad.

Enfermedades crónicas y generación de inmunidad

Las enfermedades tiroideas son las más prevalentes de la muestra. Se van a estudiar los tres pacientes con este tipo de enfermedad y la inmunidad generada.

El primero de los pacientes fue vacunado con dos dosis de AstraZeneca y el resultado de su inmunidad fue 43.5 UA/ml. El segundo recibió dos dosis de Pfizer y obtuvo una inmunidad de 55 UA/ml. El tercero padece “Enfermedad de Graves Basedow”. Recibió dos dosis de Moderna y su inmunidad fue 211 UA/ml. Todos ellos toman Eutirox.

La persona que fue vacunada con dos dosis de Moderna fue la que más inmunidad generó que concuerda con el hecho de que la pauta de Moderna es la que produce más inmunidad de las que se estudian en estos tres pacientes. A continuación, se encuentra el paciente que fue vacunado con Pfizer (que concuerda con los resultados generales) y, por último, el que recibió dos dosis de AstraZeneca fue el que menos anticuerpos contra el Covid-19 produjo al igual que como se puede ver en la media generada por la pauta de AstraZeneca. Es decir, los resultados obtenidos en inmunidad siguen el orden de mayor a menor que el que se ha obtenido de las vacunas en general. Por lo que no ha habido ningún factor que pudiera haber alterado el resultado.

Todos estos pacientes tienen en común padecer alteraciones tiroideas y, sin embargo, existe gran diferencia entre la inmunidad que han generado. Por lo tanto, en esta muestra no se podría relacionar la inmunidad generada con la enfermedad, sino probablemente con el tipo de vacuna administrada puesto que los resultados de inmunidad de cada paciente concuerdan con los resultados generales obtenidos de las vacunas. Al igual que estas enfermedades no se pueden relacionar con la generación de inmunidad tras la vacunación, existen enfermedades que pueden comprometer la inmunidad de la vacuna contra el Covid-19. Estas enfermedades son las autoinmunes y aquellas enfermedades que precisan un tratamiento inmunosupresor (como las personas que han sido trasplantadas). Ya sea porque la enfermedad autoinmune debilita su sistema inmunitario

o porque precisan de tratamientos que lo debiliten como es el caso del cáncer o portadores de VIH, por ejemplo, la actividad de las vacunas se puede ver comprometida (25). El sistema inmunitario de estos pacientes está parcialmente inhibido por lo que es probable que no generen anticuerpos como reacción a la vacuna (25). En un estudio específico realizado con pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, se constató la producción de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en todos los pacientes, pero los niveles fueron significativamente más bajos que en controles sanos (26).

La medicación estudiada en este estudio tampoco parece afectar a la inmunidad que se genera. Se ha tomado estos pacientes debido a que todos toman “Eutirox” por la alteración tiroidea que padecen y los resultados han sido los esperados, sin cambios significativos independientemente de las condiciones individuales de cada paciente. Sin embargo, los tratamientos inmunosupresores sí que se relacionan con un mayor riesgo de no generar respuesta a la vacuna. Por ejemplo, el tratamiento con micofenolato o rituximab (26). Por lo tanto, ciertas enfermedades y tratamientos sí que afectan a la reacción del sistema inmunitario frente a las vacunas según se ha indicado en la bibliografía.

Relación del grupo sanguíneo y la inmunidad

Según se refleja en los resultados, el grupo sanguíneo que más inmunidad presenta es el 0+. En diversos estudios se habla no solo del hecho de que en el grupo sanguíneo 0 la incidencia de infectados por coronavirus es menor, sino que pertenecer a este grupo sanguíneo es un “factor protector” puesto que han presentado en diversos estudios menor severidad en el desarrollo de la enfermedad (27). Según el estudio genético “23andMe sobre Covid-19”: “Las personas con sangre tipo 0 tienen entre un 9% y un 18% menos de probabilidades de padecer el Covid-19, en comparación con aquellas que tienen otros tipos de sangre” (28). Este estudio concreto explica que, aunque en otros estudios se habla del grupo 0+ concretamente, en su estudio no se ha encontrado diferencia destacable con respecto al valor del factor Rh.

La doctora Armona y colaboradores explican que: “En el caso del coronavirus el efecto protector frente a la infección del grupo 0 parece relacionado con la presencia de los anticuerpos naturales anti-A y anti-B. El virus, en su cubierta va añadiendo carbohidratos, con estructura similar a la de los grupos AB. Los anticuerpos anti-A y/o anti-B presentes

en la saliva y otras secreciones corporales de los llamados sujetos secretores actuarían bloqueando la entrada del virus. Así, los sujetos del grupo 0, con anticuerpos anti-A y anti-B, neutralizarían de manera más eficaz el virus, explicando en parte, el menor riesgo de infección de estos” (27). Esta información concuerda con el resultado obtenido en este estudio con respecto a que el grupo 0+ es el que más inmunidad ha generado. Con respecto al factor Rh, se considera que no se han obtenido los datos suficientes en este proyecto para poder contrastar la información.

Limitaciones

La muestra utilizada no permite la extrapolación a datos de población general ya que no tiene representación controlada por sexos o edad. Además, se circunscribe a un grupo de individuos que forman parte de una entidad sanitaria únicamente lo cual puede resultar un sesgo tanto en aplicación de vacunas, tiempo de vacunación y posibles contagios.

A la encuesta respondieron 21 personas de los 59 sujetos que habían sido analizados en el estudio, lo cual, dificulta una aproximación cercana a los datos que se hubiesen obtenido con todos los sujetos.

En la realización del test se impidió la anotación de varios síntomas tras la vacunación o Covid-19, lo cual, posiblemente disminuyó el número de síntomas recogidos, aunque por otro lado obligó al paciente a elegir el más relevante, evitando una recogida de datos sobredimensionada, además se les permitió anotar otros síntomas que fueron tenidos en cuenta en el análisis posterior.

9. Conclusiones

Mediante el Test Elisa se han podido identificar los valores de inmunidad a través de la presencia de anticuerpos.

AstraZeneca-Pfizer es la mezcla de vacunas que produce más cantidad de anticuerpos contra el Covid-19. Destacar que la mezcla Covid-19–Moderna presenta resultados similares a la pareja anteriormente nombrada por lo que son las dos parejas de vacunas más destacables.

Las enfermedades que afecten al sistema inmunitario podrían afectar a la respuesta inmunológica de cada paciente. En este proyecto las enfermedades principalmente estudiadas son enfermedades cardiovasculares, tiroideas y respiratorias de cuales se ha evidenciado que predisponen a un mayor riesgo de gravedad en cuanto a la morbi-mortalidad durante la infección por Covid-19 pero no existe evidencia de que influyan en la generación de inmunidad ante las vacunas del Covid-19.

AstraZeneca ha sido la vacuna que notablemente más síntomas post-vacuna produce y, sin embargo, con respecto a Moderna y Pfizer es notable la diferencia en la producción de anticuerpos (es la vacuna que menos inmunidad produce ella sola). Por lo tanto, la sintomatología podría estar relacionada con la generación de inmunidad. Según la OMS: “Los efectos secundarios de intensidad leve moderada son un buen signo que nos indica que la vacuna está funcionando, aunque la ausencia de efectos secundarios no significa que la vacuna no sea eficaz, porque cada persona reacciona de manera distinta”. Sin embargo, no se ha podido cumplir el objetivo puesto que con nuestra muestra no se puede determinar con evidencia si la sintomatología puede condicionar la inmunidad generada.

10. Anexos

a. Anexo I: Cuestionario Test Elisa

Cuestionario Test Elisa TFG

Con este estudio se pretende analizar los datos de forma retrospectiva de unas muestras de sangre que habían sido extraídas previamente a una población de trabajadores del IOBA, en dos momentos diferentes, en las que se había analizado la cantidad de anticuerpos frente al virus "COVID-19" a través de la técnica Elisa.

Los resultados de los Elisos se quieren completar con datos de esa población que no se obtuvieron en ese momento, enfermedades previas, síntomas post vacuna y tipo de vacuna que se responderán a través de este cuestionario.

1. Nombre

2. Apellidos

3. Edad

8. Otros síntomas tras primera vacuna

9. 2º vacuna

- ☐ Astrazeneca
- ☐ Pfizer
- ☐ Janssen
- ☐ Moderna

10. Fecha 2º vacuna

4. Sexo

5. 1º vacuna

- ☐ Astrazeneca
- ☐ Pfizer
- ☐ Janssen
- ☐ Moderna

6. Fecha 1º vacuna

7. Síntomas primera vacuna

- ☐ Cefalea
- ☐ Fiebre
- ☐ Dolor zona punción
- ☐ Dolor muscular
- ☐ Cansancio
- ☐ Escalofríos
- ☐ Malestar general

11. Síntomas segunda vacuna

- ☐ Cefalea
- ☐ Fiebre
- ☐ Dolor zona punción
- ☐ Escalofríos
- ☐ Malestar general

12. Otros síntomas tras segunda vacuna

13. Covid positivo previo a 2º extracción

- ☐ Sí
- ☐ No

14. Fecha Covid

15. Síntomas durante el Covid

- ☐ Cefalea
- ☐ Fiebre
- ☐ Dolor zona punción
- ☐ Dolor muscular
- ☐ Cansancio
- ☐ Escalofríos
- ☐ Malestar general

16. Otros síntomas durante el Covid

17. Enfermedades sistémicas

- ☐ Hipertensión arterial
- ☐ Diabetes
- ☐ Enfermedades cardiovasculares
- ☐ Enfermedades respiratorias
- ☐ Alteraciones tiroideas
- ☐ Neoplasias
- ☐ Enfermedades Inmunológicas

18. Otras enfermedades

19. Alergias

20. Tratamientos sistémicos

21. Algo que reportar sobre su experiencia vacunación/Covid

22. Grupo Sanguíneo y RH

- ☐ A+
- ☐ A -
- ☐ B+
- ☐ B-
- ☐ AB+
- ☐ AB-
- ☐ O+
- ☐ O-

11. Bibliografía

1. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines*. mayo de 2021;9(5):467.
2. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 1 de abril de 2021;49(2):199-213.
3. Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Med Clínica*. marzo de 2020;154(5):175-7.
4. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
5. Vásquez Moctezuma I. La glucoproteína *spike*. *Rev Mex Mastol*. 2021;11(1):18-21.
6. Fan YJ, Chan KH, Hung IFN. Safety and Efficacy of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Different Vaccines at Phase 3. *Vaccines*. septiembre de 2021;9(9):989.
7. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *The Lancet*. 5 de marzo de 2022;399(10328):924-44.
8. Yuan P, Ai P, Liu Y, Ai Z, Wang Y, Cao W, et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *medRxiv*; 2020 [citado 10 de marzo de 2022]. p. 2020.11.03.20224998. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.03.20224998v1>
9. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 1 de diciembre de 2020;277:55-64.
10. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 13 de marzo de 2022];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.714170>
11. ¿Cómo funcionan los diferentes tipos de vacunas contra la COVID-19? [Internet]. Mayo Clinic. [citado 13 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/different-types-of-covid-19-vaccines/art-20506465>
12. Desarrollo de vacunas [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contrala-covid%e2%80%9119/desarrollo-de-vacunas/>
13. El tejido productivo no se recupera: España tiene hoy 77.831 empresas menos que antes de la pandemia [Internet]. ELMUNDO. 2022 [citado 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/economia/macroeconomia/2022/02/03/61fab040fc6c832f698b45eb.html>

14. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review. Chin J Contemp Pediatr. 15 de marzo de 2021;23(3):221-8.
15. ISGlobal - Noticias [Internet]. ISGlobal. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.isglobal.org/news?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&refererPlid=11404&controlPanelCategory=content&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=7854736&_101_type=content&_101_urlTitle=covid-19-novedades-cientificas&inheritRedirect=false
16. Las vacunas evitan cada año 3 millones de muertes, 2,5 millones en niños | Somos Pacientes [Internet]. 2017 [citado 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.somospacientes.com/noticias/varios/las-vacunas-evitan-cada-ano-3-millones-de-muertes-25-millones-en-ninos/>, <http://www.somospacientes.com/noticias/varios/las-vacunas-evitan-cada-ano-3-millones-de-muertes-25-millones-en-ninos/>
17. Resolución de Industria sobre los EPI para el COVID-19 [Internet]. [citado 25 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.une.org/la-asociacion/sala-de-informacion-une/noticias/resolucion-de-industria-sobre-los-epi-para-el-covid-19>
18. Vacuna Covid Astrazeneca: efectos secundarios potenciales tras aplicarse [Internet]. Redacción Médica. [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/vacuna-covid-astrazeneca-efectos-secundarios-potenciales-tras-aplicarse-9363>
19. 11º Informe de Farmacovigilancia sobre VacunasCOVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/11o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
20. 14º Informe de Farmacovigilancia sobre VacunasCOVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2022-fv/14o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
21. elEconomista.es. ¿Por qué la segunda dosis de Pfizer y Moderna da más efectos secundarios? [Internet]. [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.eleconomista.es/actualidad/noticias/11356958/08/21/Por-que-la-segunda-dosis-de-Pfizer-y-Moderna-da-mas-efectos-secundarios.html>
22. GARCÍA CP. ¿Es habitual tener más efectos secundarios con la segunda dosis? ¿A quién afecta más? [Internet]. RTVE.es. 2021 [citado 19 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20210730/mas-efectos-secundarios-segunda-dosis-afecta/2143160.shtml>
23. Guía sobre utilización de vacunas para personal sanitario [Internet]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Guia_utilizacion_vacunas_personalsanitario.pdf
24. ¿Debo vacunarme si ya he pasado el COVID-19? [Internet]. 2020 [citado 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.vacunacovid.gob.es/preguntas-y-respuestas/debo-vacunarme-si-ya-he-pasado-el-covid-19>

25. Schoch D. COVID: Enfermedades comprometen inmunidad de la vacuna [Internet]. AARP. [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.aarp.org/espanol/salud/enfermedades-y-tratamientos/info-2021/condiciones-afectan-inmunidad-vacuna-covid.html>

26. Cairoli E, Espinosa G. Enfermedades autoinmunes y vacunas contra la COVID-19. Toma de decisiones en escenarios de incertidumbre. Med Clin (Barc). 10 de septiembre de 2021;157(5):247-52.

27. Posible relación entre el grupo sanguíneo y la COVID-19 [Internet]. IVI. 2021 [citado 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://ivi.es/blog/relacion-entre-el-grupo-sanguineo-y-el-rh-con-la-covid-19/>

28. 23andMe finds evidence that blood type plays a role in COVID-19 [Internet]. 23andMe Blog. 2020 [citado 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://blog.23andme.com/23andme-research/blood-type-and-covid-19/>

29. Chavarrías M. Cuando me ponen una vacuna y me hace reacción, ¿significa que tengo más anticuerpos? [Internet]. ElDiario.es. 2021 [citado 21 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.eldiario.es/consumoclaro/cuidarse/ponen-vacuna-reaccion-significa-anticuerpos_1_8417594.html

30. Ramos BM, Ruiz Lucena C, Arraigosa AA, Acosta AP, Godoy Guerrero FM, Cantero AR. Revista Clínica Española <https://www.revclinesp.es> CO-020 -PERFIL DE MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS POR COVID-19 EN UN HOSPITAL COMARCAL [Internet]. Revclinesp.es. [citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-congresos-41-congreso-sociedad-espanola-medicina-115-sesion-covid--6260-perfil-de-mortalidad-en-pacientes-74643-pdf>