

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Curso 2022/2023

**ESTUDIO EVOLUTIVO DE LA RESPUESTA
VACUNAL FRENTE A SARS-COV2 EN
PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS
INSTITUCIONALIZADAS**



Autora:

María del Mar Roda Rodríguez

Tutores:

José María Eiros Bouza

Iván Sanz Muñoz

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
<i>Clínica</i>	<i>4</i>
<i>Estructura del virus.....</i>	<i>4</i>
<i>Fisiopatología.....</i>	<i>5</i>
<i>Diagnóstico</i>	<i>6</i>
<i>Pandemia: Impacto en residencias.....</i>	<i>7</i>
<i>Vacunas</i>	<i>7</i>
<i>Vacunación tras infección de SARS-COV2: inmunidad híbrida</i>	<i>9</i>
3. HIPÓTESIS	9
<i>Objetivo principal.....</i>	<i>9</i>
<i>Objetivos secundarios.....</i>	<i>9</i>
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
5. RESULTADOS	13
<i>Características de la población</i>	<i>13</i>
<i>Análisis de la dinámica de anticuerpos frente a los antígenos S1 y RBD</i>	<i>15</i>
<i>Análisis de la dinámica de anticuerpos frente al antígeno N.....</i>	<i>17</i>
6. DISCUSIÓN.....	19
7. CONCLUSIÓN.....	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21
9. ANEXOS	23
<i>Póster.....</i>	<i>23</i>

1. RESUMEN

Introducción

Las residencias de mayores sufrieron un gran impacto durante la pandemia del SARS-CoV2 con un número elevado de contagios. La respuesta de los ancianos a la vacuna BNT162b2 ha sido favorecedora, limitando la incidencia de COVID-19 sintomático.

Objetivo

Analizar la existencia de diferencias en la respuesta de anticuerpos producida por la vacuna BNT162b2 en personas >65 años institucionalizadas que han padecido previamente el COVID-19 en comparación con otros que no. Describir la respuesta de anticuerpos frente a S1 y RBD y su dinámica tras tres dosis de dicha vacuna.

Materiales y métodos

Diseñamos un estudio observacional prospectivo analítico multicéntrico que incluyó a 98 personas >65 años institucionalizadas en dos residencias de mayores de Valladolid, España. Los dividimos en dos grupos: grupo 1, formado por las personas que habían estado infectados previamente con el SARS-COV-2 (n=53; 54'1%) y el grupo 2, formado por aquellas sin infección previa conocida (n=45; 45'9%). Evaluamos la respuesta de cada uno de ellos a las tres dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer) y la dinámica de los anticuerpos IgG contra los antígenos SARS-CoV-2 S1, RBD y N durante 5 recogidas de muestras consecutivas: 1 mes después de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis, 3 y 6 meses después de la primera dosis y 1 mes después de la tercera dosis conocida como dosis de refuerzo "booster".

Resultados

La respuesta a la vacunación con BNT162b2 frente al COVID-19 fue mayor en los > 65 años con previa infección que en los que no tenían infección conocida previa. Los dos grupos aumentaron el nivel de anticuerpos contra S1 y RBD, siendo mayor la respuesta en las personas del primer grupo, teniendo la inmunidad híbrida un papel muy importante. Estos anticuerpos se igualaron a los 6 meses. Tras la tercera dosis, los anticuerpos volvieron a aumentar, esta vez siendo casi equivalentes en ambos. Las reinfecciones post vacunación son más frecuentes en las personas con infección previa.

Discusión y conclusión

Existen diferencias en la respuesta a la vacunación entre pacientes previamente infectados y no infectados de COVID19. El refuerzo vacunal aumentó los valores e igualó la cantidad de anticuerpos entre los dos grupos.

2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Respiratorio agudo – CORONAVIRISUS (SARS-CoV-2) es un tipo de coronavirus altamente transmisible y patogénico que emergió a finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, China, y dio lugar a una gran pandemia a nivel internacional, siendo una gran amenaza para todos. El primer caso conocido en China se remonta al 8/12/2019, propagándose de forma internacional desde finales de febrero, dando lugar a una alta mortalidad(1).

Su principal medio de transmisión son las gotitas respiratorias(2) y puede transmitirse de una persona a otra si esta tiene contacto con la persona infectada, si esta tose, estornuda o habla(3) o al estar en contacto con superficies contaminadas. El patrón de transmisión es similar al de la gripe estacional: la transmisión comienza 2-3 días antes de los síntomas, hace pico al inicio de la clínica y desciende de forma significativa en 7-8 días. Esta transmisión se puede evitar con distancia de 2m y mascarillas.

Clínica:

Su manifestación más grave es la neumonía, manifestándose en forma de fiebre, tos, disnea y opacidades pulmonares en Rx tórax.

Los síntomas más frecuentes son cefalea, mialgia, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, También pueden aparecer síntomas digestivos (como náuseas, vómitos o diarreas), ageusia y anosmia(3), siendo este último un síntoma muy específico(4).

Sin embargo, la enfermedad también podría ser asintomática hasta en un 40%(3), siendo esto cada vez más frecuente debido a la inmunidad conseguida con las vacunas.

En los exámenes de laboratorio es frecuente encontrar linfopenia (hasta en el 90% de pacientes hospitalizados(3)), elevación de proteína C reactiva, Dímero D, LDH con disminución de albúminas y plaquetas.

Si la clínica se complica puede dar Síndrome de Distrés respiratorio del adulto (SDRA), trastornos trombo-embólicos, fallo renal, complicaciones neurológicas y cardiológicas pudiendo incluso producir shock, fallo multiorgánico y muerte.

Estructura del virus

Los coronavirus constan de cuatro proteínas estructurales: la proteína de la nucleocápside (N) forma la cápside helicoidal para englobar su genoma. Toda la

estructura está además rodeada por una envoltura lipídica, integrada por proteínas S (Espícula), E (envoltura) y M (membrana) (Figura 1) (5). Las proteínas de la membrana y de la envoltura son necesarias para el ensamblaje del virus y la proteína S es para la entrada del virus y el reconocimiento de la célula huésped mediante los receptores ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) (6). La proteína S tiene tres segmentos: ectodominio, dominio transmembrana y tallo intracelular. La subunidad de unión al receptor (S1) se coloca en la región del ectodominio. Durante la infección, S1 se une al receptor del huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD), y la subunidad S2 fusiona las membranas de la célula huésped y del virus, liberando así el genoma viral en la célula (2).

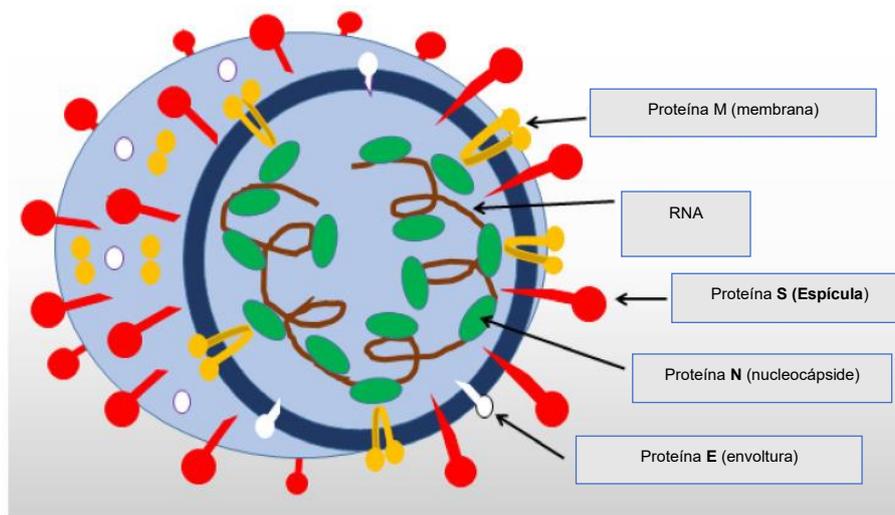


Figura 1: Estructura coronavirus (5)

Fisiopatología:

Cuando el SARS-COV2 llega al ser humano, entra a la célula mediante endocitosis. Usa el receptor ACE2 (3), que está presente en diversos tejidos humanos, entre los cuales se encuentran las células epiteliales del tracto respiratorio alveolar AT2 (principalmente en neumocitos tipo 2 del pulmón para la infección viral). La serina proteasa celular TMPRSS2(6) (2) es vital para la entrada del virión a la célula (Figura 2), pero se ha visto relegada tras la aparición de la variante Omicron ya que esta nueva variante es capaz de utilizar una vía alternativa de entrada a las células no dependiente de TMPRSS2.

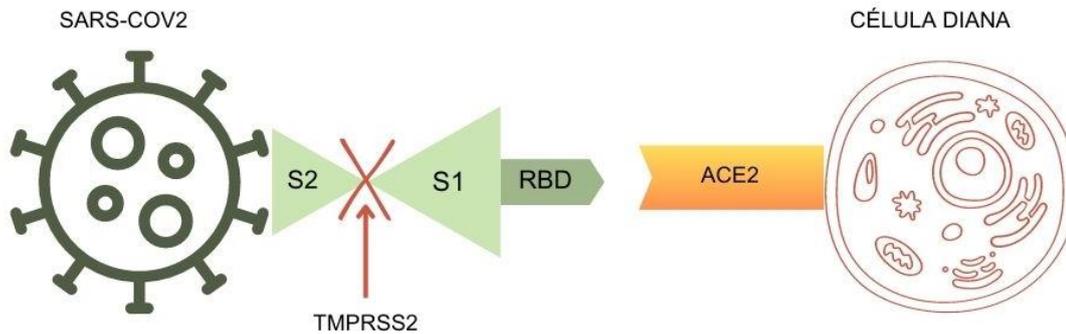


Figura 2: Unión RBD a ACE2. Escisión de proteína S por TMPRSS2.

Se cree que su fisiopatología se puede dividir en 3 fases:

- Fase 1 o infección temprana: Primera semana. Predominio de replicación viral, aumento exponencial de la carga viral y clínica variable.
- Fase 2 o fase pulmonar: Segunda semana. Predominio de lesión pulmonar, aparición de neumonía o infiltrados pulmonares. Puede haber hipoxia o no hipoxia.
- Fase 3 o fase hiperinflamatoria: Se manifiesta en pacientes graves. Hay presencia de tormenta de citoquinas (sobre todo IL-6 IFN) o síndrome de hiperactivación macrofágica.

Estas tres etapas son típicas de la enfermedad grave producida por el COVID-19. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes esto no sucede, ya que tras una clínica leve entran en fase de recuperación/convalecencia.

Diagnóstico

El virus se puede detectar mediante pruebas de detección de infección activa:

- PCR: prueba que detecta el ARN Viral en laboratorio (7).
- Prueba rápida de detección de antígenos: detecta proteínas víricas, fundamentalmente la S mediante tira reactiva inmunocromatográfica. Para ello se le recoge al paciente muestras del tracto respiratorio superior (más accesible) o inferior.

También se pueden detectar los anticuerpos mediante serología, detectándolos por inmunoensayo (ELISA), aunque la utilidad en el diagnóstico es muy limitada debido a que la enfermedad, al ser de tipo agudo, se resuelve antes de que puedan ser detectados los anticuerpos en laboratorio.

Pandemia: Impacto en residencias

De forma general, ninguna institución del país estaba preparada para combatir la situación extrema y excepcional en el ámbito sanitario a la que nos enfrentamos durante la pandemia y ninguna tenía los recursos sanitarios necesarios ni suficientes para hacerle frente. Si hablamos de las residencias, la situación era más grave, ya que en ellas conviven, sobre todo, personas con una o varias enfermedades de base y dependencia, que además mantienen contacto estrecho a diario aumentando la capacidad de transmisión del virus y los contagios (8).

Los contagios aumentaron exponencialmente en la primera ola, disminuyendo así en la segunda y aunque de primeras fue muy expandido, a 30 de junio de 2020 el 78% (8) de los centros residenciales de personas mayores y personas con discapacidad (1.214 en total) no tenía casos COVID19(9).

Por otra parte también aumentaron los fallecimientos: el exceso de fallecimientos en las residencias españolas se ha estimado en 26.448 personas entre marzo de 2020 y mayo de 2021 (un 10,6% del total de las personas dependientes atendidas en residencias, con un exceso de mortalidad del 43,5%), concentrándose las muertes en los primeros meses de la pandemia (9).

Para valorar como ha afectado a las residencias de Castilla y León -y en concreto a Valladolid- debemos tener en cuenta el número elevado de población envejecida con la que la comunidad cuenta (25.36%) y el número de centros residenciales (700, 7.94%). A 30 de junio de 2020, tras los meses de confinamiento, la cifra de fallecimientos en instituciones de Castilla y León fue de 2566 (1473 personas con COVID19 confirmado y 1093 con sintomatología compatible)(10).

Vacunas

Para combatir la situación e intentar frenar la elevada transmisión, las empresas farmacéuticas se pusieron rápidamente a investigar y hacer ensayos para el desarrollo de vacunas, ya que es la forma más eficaz de limitar la pandemia. Actualmente existen

varias con las que existe evidencia que reducen la incidencia de COVID-19 sintomático, incluso enfermedad grave y muerte, respecto a placebo (en ancianos incluidos), entre las que se encuentran:

- ARNm-1273 (ModernaTx): El ARNm está encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP) y codifica el antígeno S de longitud completa, con anclaje transmembrana y sitio de escisión Sq-S2 (11).

-ChAdOx1 (Oxford/AstraZeneca): vector de vacuna de adenovirus no replicante basado en chimpancés. Tiene la proteína S de longitud completa.

- BNT162b2 (BioNtech/Fosun Pharma/Pfizer): vacuna usada en el estudio. El ARNm se empaqueta en LNP y codifica toda la proteína S, modificada después tras incluir dos prolinas (11).

En grandes ensayos controlados con placebo, la eficacia de la vacuna BNT162b2 fue del 95 % (95 % IC 90,3-97,6) para personas de 16 años o más, 100 % (95 % IC 75.3-100) para personas de 12 a 15 años y 91 % para personas de 5 a 11 años (12). Entre los adultos ≥ 65 años que tenían otras comorbilidades médicas, la eficacia de la vacuna fue del 91,7 % (IC del 95 %: 44,2-99,8). En un seguimiento más prolongado, la eficacia de la vacuna se mantuvo alta, pero disminuyó levemente al 90 % de dos a cuatro meses después de la vacunación y al 84 % de cuatro a seis meses. De 30 infecciones graves (es decir, con hipoxia, disfunción orgánica o enfermedad crítica) entre casi 50 000 participantes del ensayo durante seis meses, solo una ocurrió en un individuo vacunado. La vacuna BNT162b2 reduce, con evidencia de alta certeza, la incidencia COVID sintomático en comparación con placebo (IC del 95%: 97.84%) (13) y se ha asociado a un 90% (14) o más de efectividad de la vacuna para prevenir la hospitalización, las admisiones en UCI y muerte (12).

España inició la campaña de vacunación a finales de 2020. Las personas mayores y los institucionalizados fueron los primeros en ser vacunados (13) ya que se consideran del primer grupo de riesgo. Conforme se aumenta de edad, las células T encargadas de responder a la vacuna disminuyen su número disminuyendo así la calidad de la respuesta. Además, disminuyen los CD8, y se pierden receptores de estos y de CD4. En cuanto a las células B hay menor pérdida de células pero se expresan menos proteínas, produciendo menos anticuerpos, y por lo tanto menor protección (15). Aun así, los ensayos demuestran la alta eficacia de las vacunas en ancianos y disminución de transmisión de la enfermedad.

Vacunación tras infección de SARS-COV2: inmunidad híbrida

Cuando una persona ha sido infectada por el SARS-COV2 su cuerpo genera inmunidad natural. El organismo reacciona frente al patógeno mediante una respuesta inmunitaria adaptativa que involucra a las células T, encargadas de destruir a las células infectadas, y células B encargadas de la respuesta humoral (16) (producir anticuerpos contra dicho patógeno). Esto provoca que se generen los anticuerpos IgM, que desaparecen tras unas semanas, e IgG que se mantienen meses o años y proporcionan protección en caso de reinfección.

La inmunidad híbrida (17) es la inmunidad generada tras haber pasado la infección por SARS-COV2 y además haber sido vacunado, dando lugar a una memoria inmunitaria dual y muy completa.

Algunos estudios han observado que cuando existen inmunidad híbrida, el sistema inmune genera más células B de memoria, además de anticuerpos neutralizantes frente a otras variantes del SARS-CoV-2 que las personas que solo se han vacunado (18). Adicionalmente, la inmunidad híbrida produce una respuesta más potente de producción de algunas citoquinas, como el IFN- γ e IL-10, que ayudan a luchar más fácilmente frente a la infección.

3. HIPÓTESIS

La vacunación frente a COVID-19 induce una respuesta de anticuerpos y una duración de estos similar en personas mayores de 65 años independientemente de su exposición previa al SARS-CoV-2.

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es analizar la respuesta de anticuerpos producida por la vacuna BNT162b2 en personas >65 años institucionalizadas que han padecido previamente la COVID-19 en comparación con otros que no.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

-Describir la respuesta de anticuerpos frente a S1 y RBD tras dos dosis de vacuna BNT162b2 y su dinámica en un periodo de un año.

-Analizar la existencia de diferencias en esta respuesta y duración de la misma entre el grupo de individuos que habían tenido exposición previa a COVID-19 y los que no.

-Analizar el efecto de la tercera dosis de la vacuna BNT162b2 en ambos grupos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño del estudio, participantes y aprobación ética

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico cuasi-experimental, no controlado (longitudinal), prospectivo y analítico, en el que se recogieron sueros de 98 pacientes mayores de 60 años institucionalizados en dos residencias públicas de ancianos de la ciudad de Valladolid, España, que habían sido vacunados con las tres dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). Con tres dosis hacemos referencia a las dos primeras dosis y un refuerzo añadido.

Los criterios de inclusión fueron: residentes ≥ 60 años que recibieron la vacuna de BNT162b2, y que firmaron el consentimiento informado aceptando participar en el estudio. Se incluyeron 98 ancianos que quisieron participar entre los 350 residentes que viven en los dos centros institucionales elegidos (28%). Fueron clasificados en dos grupos que se diferenciaban según su exposición previa a la infección por COVID 19 (SARS-COV2), estando compuesto el primer grupo por 53 ancianos (54.1%) y el segundo por 45 (45.9%) (Figura 3).

Las muestras de suero se recogieron: 1 mes después de la primera dosis, 1 mes después de la segunda dosis, 3 meses después de la primera dosis y 6 meses después de esta misma. Además, se obtuvo una muestra adicional 1 mes después de la tercera dosis conocida como dosis "booster". Durante el estudio, fallecieron 12 de los 98 reclutados, de los cuales por enfermedad COVID solo 3, siendo el resto por otras causas.

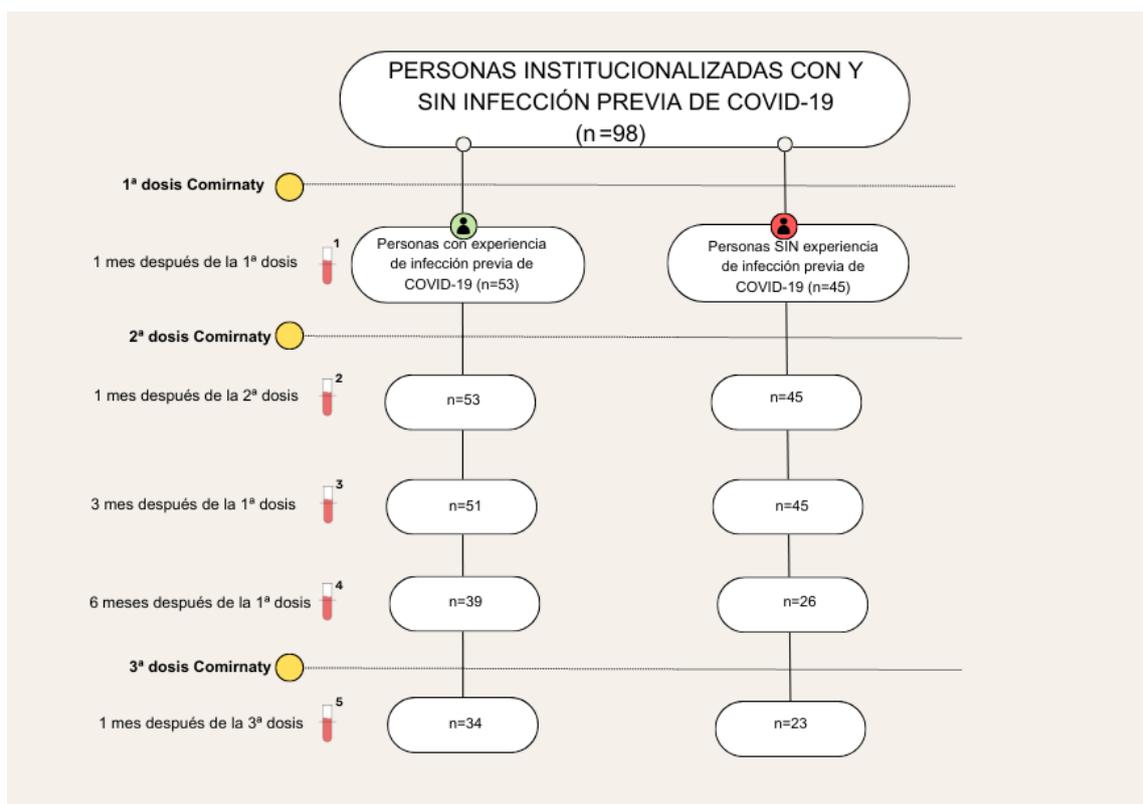


Figura 3: Diagrama CONSORT de la división de pacientes en dos grupos (con/sin infección previa). Entre paréntesis, número de muestreo para seguirlo como referencia.

Ambas residencias de ancianos fueron monitorizadas durante los meses previos a la administración de la vacuna y desde el inicio de la pandemia en marzo de 2020, por lo que se conoce la historia de infección por COVID-19 en sus miembros ya sea por cuadro clínico y confirmación de laboratorio mediante RT-PCR y/o test serológico. De estos pacientes se recogió información sobre variables demográficas (edad y sexo), microbiológicas (RT-PCR de COVID-19 positiva o negativa durante la pandemia y test rápido de anticuerpos IgG) y factores clínicos como sobrepeso-obesidad, vitamina D, insuficiencia renal crónica, y otros relacionados con la inmunosupresión como diabetes, demencia, sarcopenia, enfermedades autoinmunes, fragilidad y malnutrición. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Área Sanitaria Este de Valladolid (cod: PI 21-2101). Esta investigación se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Evaluación de la respuesta humoral

Se realizó un análisis de anticuerpos IgG frente a diversos epítomos antigénicos del SARS-CoV-2 utilizando los reactivos 3-plex S1-N-RBD for SARS-CoV-2-IgG (Luminex,

Austin, TX, EE.UU.)(19). Este análisis detecta y semi-cuantifica la presencia de anticuerpos específicos contra el dominio S1 y el RBD (Receptor Binding Domain) de la proteína S (antígeno incluido en la vacuna BNT162b2), y la proteína N del SARS-CoV-2 medida en unidades de fluorescencia (FU). El ensayo de detección es un ELISA modificado en el que los anticuerpos se acoplan específicamente a microesferas magnéticas y, mediante un anticuerpo secundario biotinilado específico contra S1, RBD y N IgG, dichos anticuerpos se detectan y cuantifican mediante el sistema Luminex-100 (Luminex). Para determinar el límite superior de la dilución inicial que conducía a la mejor sensibilidad de la prueba, se realizaron varias diluciones de los sueros. Así, se determinó que 1/8.000 era la mejor dilución. Se incluyeron un control positivo y un control negativo por duplicado para cada ensayo. El control negativo (incluido en los reactivos) consistió en sueros pre-pandémicos negativos para el SARS-CoV-2 y otros coronavirus humanos; el punto de corte de la técnica se estableció siguiendo las especificaciones del fabricante.

Análisis estadístico

Para analizar los datos serológicos, los valores obtenidos en la prueba de anticuerpos se multiplicaron por 20 para obtener un resultado equivalente a la dilución original indicada en el protocolo (FU20). El valor FU20 obtenido con cada suero se transformó en Unidades Arbitrarias (UA), tomando como límite de detección del sistema Luminex 100 un valor de 650.000 FU20. Los resultados de cada suero se expresaron como valor en UA partiendo del punto de corte [El punto de corte de la técnica se estableció siguiendo las especificaciones del fabricante, estableciendo un umbral positivo de 2000 UA/ μ] (UA=0; 2.000 FU20) hasta el valor máximo (UA=100; 650.000 FU20). Entre las variables clínicas incluidas en el estudio, la demencia se determinó mediante el test Mini-Cognitive Examination (MEC<28/35)(20), la sarcopenia mediante dinamometría (Dinamometría <16 en mujeres y <27 en hombres)(21), la fragilidad mediante la Escala de Fragilidad Clínica de Rockwood o FS (FRAIL-Nursing Homes>5) (20) (22) (23), déficit de vitamina D por variables bioquímicas (VitD<30 ng/ml) (24), malnutrición por variables bioquímicas en la puntuación CONUT (puntuación nutricional CONUT>4) (25), IRC (tasa de filtración glomerular <60) (20) (26) y sobrepeso/obesidad (Índice de Masa Corporal; IMC>25) (20) (23). La diabetes (27) y las enfermedades autoinmunes se determinaron mediante la historia clínica. Todas estas variables se transformaron en cualitativas para su análisis.

El análisis estadístico se realizó comparando los valores de UA entre ambos grupos de ancianos, según si habían tenido previamente COVID-19 o no. Se realizaron diferentes análisis paramétricos y no paramétricos, estableciendo un nivel de significación $\alpha=0,05$. Esas UA/ μl se analizaron utilizando la mediana y el IQR (rango intercuartílico). Los resultados se analizaron en una prueba de Mann-Whitney para comparar los valores de anticuerpos entre grupos y las edades medias, T de Student para comparar la edad entre grupos y una prueba de chi-cuadrado para comparar la proporción de hombres con respecto a las mujeres, utilizando SPSS v 27 (IBM), Excel y GraphPad Prism 9.

5. RESULTADOS

-Características de la población:

En el estudio participaron 98 pacientes, 41 varones y 57 mujeres, de los cuales 53 tuvieron la enfermedad (23 varones y 30 mujeres). Dicho de otra forma, de los 98 individuos incluidos en el estudio, 53 (57,1%) tenían resultados positivos previos de RT-PCR para SARS-CoV-2, y en 45 (45,9%) no se había detectado en ningún momento la presencia del virus mediante diagnóstico molecular. De todos los que intervinieron, fallecieron 12 durante el ensayo, de los cuales 3 habían sido previamente infectados (siendo esta la causa de muerte) y el resto no, siendo su muerte de causa desconocida. Los 3 fallecidos por COVID fueron dos hombres de 71 y 88 años y una mujer de 96 años. El hombre de 88 años y la mujer fallecieron antes de la vacunación de la tercera dosis, mientras que el hombre de 71 no llegó a esta, falleciendo antes de la cuarta muestra, 6 meses después de la primera dosis.

Además, a lo largo del estudio, hubo personas que abandonaron el estudio por causas diferentes al fallecimiento. Previa a la tercera muestra solo dos personas, pero previa a la cuarta, 6 meses después de la primera dosis, fueron 25, reduciendo nuestra n poblacional, añadiéndose dos bajas más antes de la última muestra.

Para que sea más fácil entenderlo, al grupo previamente infectado lo voy a llamar grupo 1 mientras que a los que no han pasado previamente la enfermedad, grupo 2.

La media de la edad de los 53 participantes del primer grupo fue de 83 años (IC95%, 81.0-85.1). De todos se analizaron sus antecedentes y enfermedades previas (Figura 4): 16 presentaban DM, 42 tenían un IMC por encima de 25, 23 rasgos de demencia, 37 la vitamina D en rango inferior a 30, y 6 padecían alguna enfermedad autoinmune, siendo menos frecuente la fragilidad y la desnutrición.

Por otro lado, en el segundo grupo, la media de edad fue de 80 años (IC95%, 76.6-83.6). 11 presentaban DM, 33 rasgos de demencia, 33 tuvieron el valor de la vitamina D en rango inferior a 30, 4 padecían alguna enfermedad autoinmune, siendo más frecuente la obesidad, la fragilidad y la desnutrición que en el grupo anterior.

No existieron diferencias significativas en la media de edad de ambos grupos ($p>0.05$).

En general, sin tener en cuenta la administración de la vacuna:

	TOTAL	GRUPO 1	GRUPO 2
PACIENTES	98	53 (54.1%)	45 (45.9%)
HOMBRE	41	23 (56.1%)	18 (43.9%)
MUJER	57	30 (52.6%)	27 (47.4%)
DIABETES	27	16 (59.3%)	11 (40.7%)
DEMENCIA	56	23 (41.1%)	33 (58.9%)
OBESIDAD (IMC >25)	41	12 (29.3%)	29 (70.3%)
VITAMINA D BAJA (<30NM/ML)	70	37 (52.9%)	33 (47.1%)
ENF AUTOINMUNE	10	6 (60%)	4 (40%)
FRAGILIDAD (ESCALA FRAIL-NR >1)	28	9 (32.1%)	19 (67.9%)
DESNUTRICIÓN ESCALA CONUT (<1)	11	1 (9.1%)	10 (90.90%)
FALLECIDOS DURANTE ENSAYO	12	3 (25%)	9 (75%)

Figura 4: Tabla resumen de las características de la población estudiada.

-Análisis de la dinámica de anticuerpos frente a los antígenos S1 y RBD:

Al analizar los valores de los anticuerpos de ambos grupos, muestran perfiles diferentes al principio del estudio previo a la vacunación, pero estos se hacen similares después de la vacuna de refuerzo.

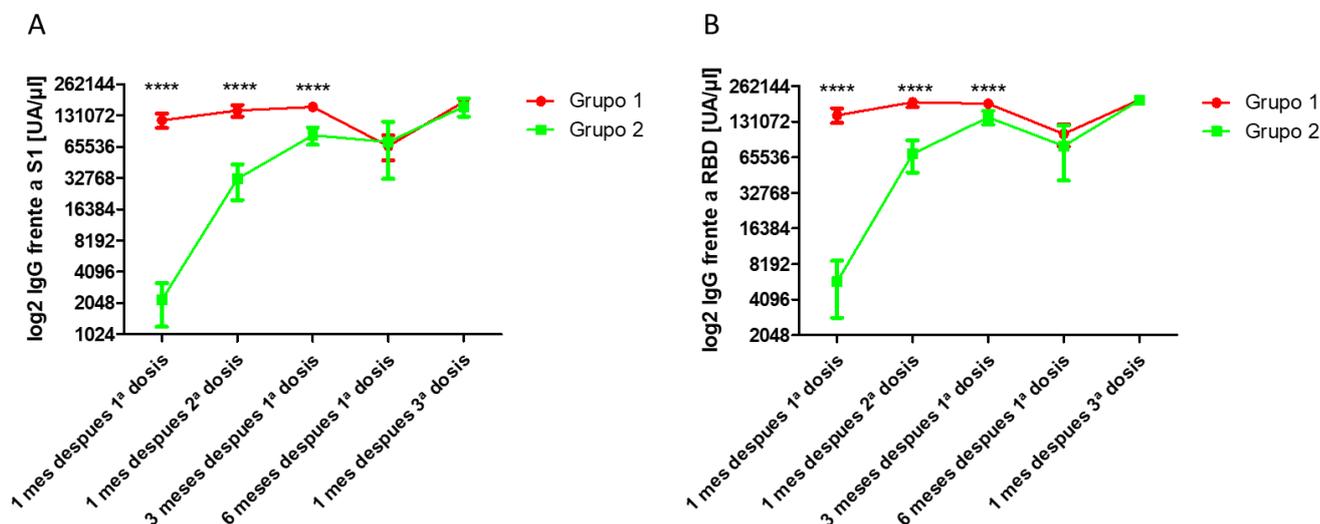


Figura 5: Valores medianos de IgG (log₂ AU/ μl) frente a los antígenos S1 y RBD de SARS-CoV 2 en ambos grupos analizados ****p < 0.0001

Primero, analizamos el comportamiento de IgG frente S1 y RBD en las cinco muestras que hemos recogido durante el estudio (Figura 5). En la primera muestra, 1 mes después de la pauta inicial de vacuna, todos los integrantes del grupo 1 con excepción de un varón de 77 años, mostraron anticuerpos S1 y RBD por encima del umbral (>2000UA) gracias a la previa infección mientras que en el grupo 2, >50% de los integrantes no presentaron valores de anticuerpos detectables superiores a 2000 UA. Después de la segunda dosis de la vacuna, no hubo ningún sujeto de toda la población que no presentara anticuerpos por encima del umbral, es decir, todos los individuos de ambos grupos reflejaron anticuerpos detectables contra ambos antígenos. Mantuvieron sus valores e incluso siguieron aumentando hasta la muestra 4, 6 meses después de dicha primera dosis, en la cual los anticuerpos comenzaron a perderse, disminuyendo por debajo del umbral en el caso de 4 individuos del grupo 1: dos hombres de 78 y 84 años y dos mujeres de 86 y 87 años y otros 4 del grupo 2: dos hombres de 71 y 87 años y dos mujeres de 73 y 94 años. El hombre de 78 años sí tenía IgG contra RBD por encima del umbral, pero no de S1. Más tarde, 1 mes después de la dosis de refuerzo,

la inmunidad volvió a crecer en todos llegando a valores similares que en las tres primeras muestras, a excepción de una mujer de 79 años

Durante las tres primeras muestras, los valores medianos de anticuerpos fueron significativamente mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 ($p < 0.001$) frente a S1 y RBD. Los niveles de anticuerpo frente a S1 fueron 53 veces más altos en la primera muestra, 4'5 veces más altos después de la segunda muestra, y 1'11 veces mayor en la última muestra, tras la tercera dosis; mientras que frente a RBD fueron 26 veces mayor en la primera muestra, 2'7 veces más altos después de la segunda muestra y 1'9 en la tercera muestra.

Para ambos grupos, los niveles más altos frente a ambos antígenos se observaron tras la dosis adicional de refuerzo (Figura 6 y 7). Este aumento fue significativo frente a la muestra anterior, pero entre ambos grupos no hubo diferencias significativas ($p\text{-valor} < 0.3496$), llegando a ser casi equivalentes.

Muestreo	ANTÍGENO S1 (UA/ μ l)		
	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
1 mes después 1ª dosis	118.156 (99.423-136.888)	2.203 (1.205-3.201)	<0.0001
1 mes después 2ª dosis	146.627 (127.598-165.656)	32.223 (20.165-44.280)	<0.0001
3 meses después 1ª dosis	158.523 (145.172-171.874)	84.703 (68.421-100,985)	<0.0001
6 meses después 1ª dosis	66.711 (48.640-84.781)	73.198 (32.088-114.309)	0.7304
1 mes después 3ª dosis	178.005 (162.092-193.919)	159.923 (128.220-191.627)	0.3496

Figura 6: Tabla. Valores medianos de IgG frente a los antígenos S1 de SARS-CoV 2 en ambos grupos analizados.

	ANTÍGENO RBD (UA/μl)		
Muestreo	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
1 mes después 1ª dosis	148.701 (127.723-169.678)	5.791 (2.870-8.712)	<0.0001
1 mes después 2ª dosis	191.797 (173.627-209.967)	70.108 (48.708-91.509)	<0.0001
3 meses después 1ª dosis	186.489 (176.592-196.386)	142.873 (123.196-162.551)	<0.0001
6 meses después 1ª dosis	103.089 (188.261-211.669)	81.492 (41.593-121.392)	0.3069
1 mes después 3ª dosis	199.965 (188.261-211.669)	198.484 (182.673-214.295)	0.8902

Figura 7: Tabla. Valores medianos de IgG frente a los antígenos RBD de SARS-CoV 2 en ambos grupos analizados.

Análisis de la dinámica de anticuerpos frente al antígeno N:

Para estudiar y analizar que ocurre si nos infectamos de SARS-COV2 tras la vacunación, analizamos el trascurso de los anticuerpos contra el **antígeno N**, que es el encargado de mostrar la exposición natural frente al patógeno. Los valores medianos observados durante las tres primeras muestras, es decir, hasta tres meses después de la primera dosis, fueron significativamente mayores en el grupo 1 que en el grupo 2 ($p < 0.0001$). Tras la recogida de muestra número 4, dichos valores disminuyeron, pero se seguía apreciando valores mayores en el primero, sin significancia. Tras la dosis de refuerzo, el grupo 1 volvió a mostrar un crecimiento significativo frente al 2 (Figura 8).

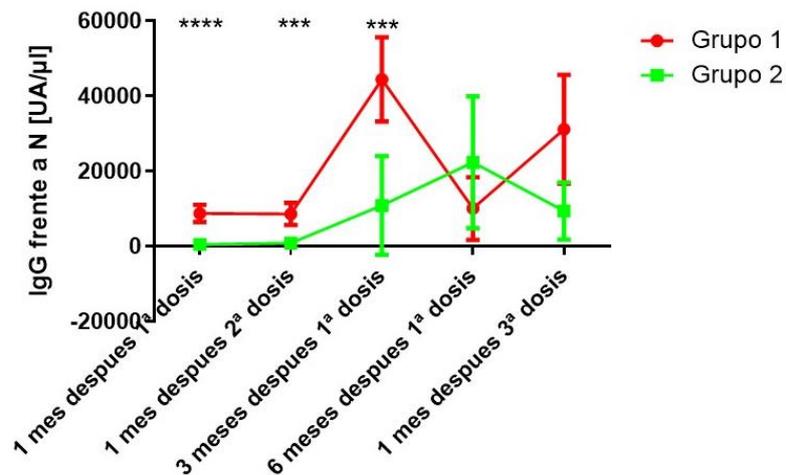


Figura 8: Valores medianos de IgG (AU/ μl) frente al antígeno N de SARS-CoV 2 en ambos grupos analizados **** $p < 0.0001$.

Los datos recogidos y analizados mostraron que:

El grupo 1 tuvo niveles positivos durante las 3 primeras muestras y aumentaron de forma exponencial 3 meses después de la primera dosis, lo que nos hace ver y confirmar que los individuos habían estado en contacto con el virus previamente. 6 meses después de la primera dosis, 20 personas disminuyeron los niveles, pero estos volvieron a hacerse positivos tras la tercera dosis. Esto nos indica que conforme pasa el tiempo tras el contacto los anticuerpos disminuyen, pero tras la vacuna refuerzo, volvieron a aumentar. El grupo 2 al no haber estado en contacto previo con el virus, no muestra positividad en los anticuerpos frente a N en la primera ni en la segunda muestra; pero estos se positivizan en la tercera muestra (3 meses después de la primera dosis) en 24 personas, llegando a ser positivos en todas tras la tercera dosis, con excepción de 7 personas.

	ANTÍGENO N (UA/μl)		
Muestreo	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
1 mes después 1ª dosis	8.778 (6.505-11.051)	481.6 (427.5-535.7)	<0.0001
1 mes después 2ª dosis	8.645 (5.688-11.603)	876.1 (783.7-968.6)	0.0008
3 meses después 1ª dosis	44.443 (33.216-55.671)	10.924 (-2.238-24.086)	0.0006
6 meses después 1ª dosis	10.075 (1.745-18.405)	22.360 (4.840-39.879)	0.1466
1 mes después 3ª dosis	31.137 (16.653-45.620)	9.441 (1.816-17.065)	0.0786

Figura 9: Tabla. Valores medianos de IgG frente al antígeno N de SARS-CoV 2 en ambos grupos analizados.

6. DISCUSIÓN

Cuando analizamos todos los datos, vemos que estos muestran con evidencia que la respuesta vacunal (BNT162b2- Pfizer) de los individuos >65 años del grupo 1, que son aquellos que habían estado previamente infectados con SARS-COV2, fue mayor en comparación con los del grupo 2 tras las dos primeras dosis de vacuna. Después de la primera dosis los resultados indican mayor diferencia. En esto entra en juego el papel de la inmunidad híbrida (17) (18) (28) (29), mencionada en el primer apartado de este trabajo, ya que esta aporta un incremento en la intensidad de la respuesta de los anticuerpos frente a antígenos de la vacuna.

Sin embargo, cuando observamos el transcurso de los valores y como estos varían según avanzan los meses y el número de muestreos, vemos que llega un punto que las diferencias entre ambos grupos disminuyen ya que, aunque la inmunidad híbrida cobra un papel fundamental, esta parece atenuarse a los 6 meses (30), lo que hace que los niveles de anticuerpos en ambos grupos lleguen a ser similares.

Un punto muy importante de este trabajo es conocer el efecto que provoca la vacuna de refuerzo en los pacientes. En el grupo 1, previo a esta vacuna, los niveles disminuyeron bastante, pero tras la inyección de la misma, esta hizo que se recuperaran e incluso fueran mayores que tres meses después de la primera dosis(29). Por otro lado, en el grupo 2 también aumentó a valores similares del grupo 1, siendo casi el doble que tras 1 mes de la segunda dosis. Gracias a esto, se confirma que según avanza el tiempo, y sobre todo tras >6 meses, es necesario revacunar a las personas >65 años para que vuelvan a presentar inmunidad y no estén desprotegidos. Adicionalmente, e independiente del historial de infecciones que estas personas hayan tenido con el SARS-CoV-2, la dosis de refuerzo incrementa los anticuerpos hasta un título similar entre ambos grupos, por lo que la revacunación es útil para proteger a ambos tipos de personas de una forma similar (18) (28).

En el punto de resultados hemos analizado la respuesta de los anticuerpos frente a las diferentes proteínas S y N, y frente al receptor RBD (5) (6) (31). La vacuna incluye la proteína S, pero no incluye antígeno de N. Por ello, el aumento de los valores de N probablemente se deba a infección por el SARS-CoV-2. Las personas que han tenido valores altos de proteína N, intuimos que tuvieron infección previa, pero no lo sabemos a ciencia cierta ya que no pudimos comprobarlo mediante PCR, siendo esto un punto débil del trabajo.

En cuanto a la exposición al virus después de la inyección vacunal, hemos observado que se contagiaron antes las personas que tenían inmunidad híbrida (por infección previa + vacuna) que en aquellas que nunca habían tenido contacto directo con el virus.

Si nos centramos en las residencias de ancianos, hemos visto que además de haber tenido un impacto fuerte al inicio de la pandemia, luego fueron los primeros en ser vacunados(13)(15). A pesar de eso, las reinfecciones en estos centros han sido frecuentes, probablemente por los recursos, la poca preparación, los espacios, la convivencia y la falta de buenas condiciones sociosanitarias(32). Las reinfecciones han sido más frecuentes pero la mortalidad no ha aumentado, sino que, al contrario, en el transcurso de la pandemia esta ha disminuido. Esto nos demuestra que el poder de la inyección vacunal reside en que reduce la incidencia de la sintomatología y la gravedad/muerte de la enfermedad. En nuestros datos lo vemos porque de los 98 reclutados en el estudio, solo 3 fallecieron por COVID tras la vacunación.

Como ya hemos dicho, una de las limitaciones de este trabajo ha sido no haber realizado de forma constante ningún tipo de prueba para detectar infección por el virus en los pacientes. Por ello, no podemos asegurar que los individuos con elevados niveles de N tuvieran o no infección previa o durante el estudio.

Otra limitación del trabajo es la pérdida de sujetos que han participado en el estudio a lo largo del mismo. Como bien se ve en la figura 1, empezaron participando 98 personas, de las cuales 53 con infección previa y 45 sin ella, pero en la quinta muestra, tras la vacuna de refuerzo, solo pudimos observar el efecto en 34 del primer grupo y 23 del segundo grupo. Esta reducción de la muestra hace que se pierda información por el camino, ya que, si la muestra hubiese sido mayor, nos podría aportar más datos realistas.

7. CONCLUSIÓN

-Existen diferencias en la respuesta a la vacunación entre pacientes previamente infectados y no infectados de COVID19.

-Los mayores de 65 años previamente infectados, tuvieron una respuesta mayor frente a los no infectados, al menos hasta el sexto mes del estudio.

-La inmunidad híbrida juega un papel importante en el aumento de los anticuerpos, pero tiene duración limitada.

-Pasados 6 meses de la primera dosis, los anticuerpos disminuyeron en ambos grupos, llegando a ser casi equivalentes.

-El refuerzo vacunal (booster) aumentó los valores e igualó la cantidad de anticuerpos entre los dos grupos.

-Las reinfecciones son más frecuentes en los individuos que ya habían tenido un contacto previo con el virus frente a los que no.

Agradecimientos:

Al personal de las residencias de mayores “Doctor Villacián” y “Cardenal Marcelo” de Valladolid (España), quienes hicieron posible la realización del estudio previo a este trabajo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19: Characteristics and Therapeutics - PMC. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7909801/>
2. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886331/>
3. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19 | Revista Médica Clínica Las Condes. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cuadro-clinico-del-covid-19-S0716864020300912>
4. McIntosh Kenneth. COVID 19: Características clínicas. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=fisiopatologia%20covid&topicRef=126981&source=see_link
5. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2 de febrero de 2022;23(3):1716.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8.
7. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35132910/>
8. Cabrero GR. The coronavirus crisis and its impact on residential care homes for the elderly in Spain. *Cien Saude Colet.* junio de 2020;25(6):1996.
9. Oliva J, Peña Longobardo LM. Impacto de la COVID-19 en la atención sociosanitaria: el caso de las residencias. *Informe SESPAS 2022. Gac Sanit.* 2022;36:S56-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9244665/>

10. Junta de Castilla y León. EL IMPACTO DEL COVID19 EN LAS RESIDENCIAS DE PERSONAS MAYORES DE CASTILLA Y LEÓN Y MEDIDAS ADOPTADAS. 2020. Disponible en: <https://serviciosociales.jcyl.es/web/jcyl/binarios/941/542/DEF%20INFORME%20IMPACTO%20COVID19%20%20RESIDENCIAS%20CYL%20Firmado.pdf?blobheader=application%2Fpdf%3Bcharset%3DUTF-8&blobnocache=true>
11. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol.* julio de 2022;32(4):e2313.
12. COVID-19: Vaccines - UpToDate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines?sectionName=Indications%20and%20vaccine%20selection&search=fisiopatologia%20covid&topicRef=128323&anchor=H3702346090&source=see_link#H3702346090
13. Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, Jarde A, Minozzi S, Bergman H, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 de diciembre de 2022 ;2022(12):CD015477. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9726273/>
14. Morón-Duarte LS, Chacón KR, Gutiérrez MP, De La Hoz IH, Yomayusa N. Efficacy and safety of four COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection: A rapid review. *Biomedica.* 31 de octubre de 2022;42(Sp. 2):19-31.
15. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age and Ageing.* 1 de marzo de 2021;50(2):279-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274>
16. Ogundipe HD. HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION: A REVIEW. *Ann Ib Postgrad Med.* junio de 2021;19(Suppl 1):S77-82.
17. Spinardi JR, Srivastava A. Hybrid Immunity to SARS-CoV-2 from Infection and Vaccination—Evidence Synthesis and Implications for New COVID-19 Vaccines. *Biomedicines.* 27 de enero de 2023;11(2):370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9953148/>
18. Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, Fahning ML, Howard CA, Franko N, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. *Cell.* 28 de abril de 2022;185(9):1588-1601.e14.
19. Sanz-Muñoz I, López-Mongil R, Sánchez-Martínez J, Sánchez-de Prada L, González MDG, Pérez-SanJose D, et al. Evolution of antibody profiles against SARS-CoV-2 in experienced and naïve vaccinated elderly people. *Frontiers in Immunology.* 2023;14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1128302>
20. Martínez-Velilla N, Herce PA, Herrero AC, Gutiérrez-Valencia M, Sáez de Asteasu ML, Mateos AS, et al. Heterogeneity of Different Tools for Detecting the Prevalence of Frailty in Nursing Homes: Feasibility and Meaning of Different Approaches. *J Am Med Dir Assoc.* 1 de octubre de 2017;18(10):898.e1-898.e8.
21. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 29 de junio de 2019;393(10191):2636-46.

22. De Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, Lybeert P, Frans E, Ombelet S, et al. Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study. *J Am Med Dir Assoc*. julio de 2020;21(7):928-932.e1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280137/>
23. de Gelder J, Lucke JA, de Groot B, Fogteloo AJ, Anten S, Mesri K, et al. Predicting adverse health outcomes in older emergency department patients: the APOP study. *Neth J Med*. octubre de 2016;74(8):342-52.
24. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clin Proc*. Agosto de 2010;85(8):752-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2912737/>
25. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, Villar N de, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: una herramienta para controlar el estado nutricional. Primera validación en una población hospitalaria. *Nutrición Hospitalaria*. febrero de 2005;20(1):38-45. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112005000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=en
26. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129869/>
27. Diabetes y COVID-19 en el adulto mayor, simbiosis nociva - PMC. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434451/>
28. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med*. 8 de abril de 2021;384(14):1372-4.
29. Bates TA, McBride SK, Leier HC, Guzman G, Lyski ZL, Schoen D, et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. *Sci Immunol*. 18 de febrero de 2022;7(68):eabn8014.
30. Naaber P, Tserel L, Kangro K, Sepp E, Jürjenson V, Adamson A, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 1 de noviembre de 2021;10:100208. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266677622100185X>
31. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. enero de 2021;93(1):275-99.
32. Barrera-Algarín E, Estepa-Maestre F, Sarasola-Sánchez-Serrano JL, Malagón-Siria JC. [COVID-19 and elderly people in nursing homes: Impact according to the modality of residence]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(4):208-17.

9. ANEXOS

PÓSTER

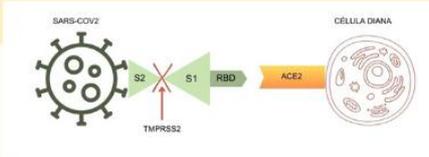
ESTUDIO EVOLUTIVO DE LA RESPUESTA VACUNAL FRENTE AL SARS-COV2 EN PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS INSTITUCIONALIZADAS



Roda Rodríguez MM, Sanz Muñoz I, Eiros Bouza JM
Centro Nacional de Gripe

INTRODUCCIÓN

Las **residencias de mayores** sufrieron un gran impacto durante la pandemia del **COVID-19** con un número elevado de contagios. La respuesta de los ancianos a la vacuna **BNT162b2** ha sido favorecedora. Pero... ¿cómo varía dicha respuesta según si ha habido infección previa o no?

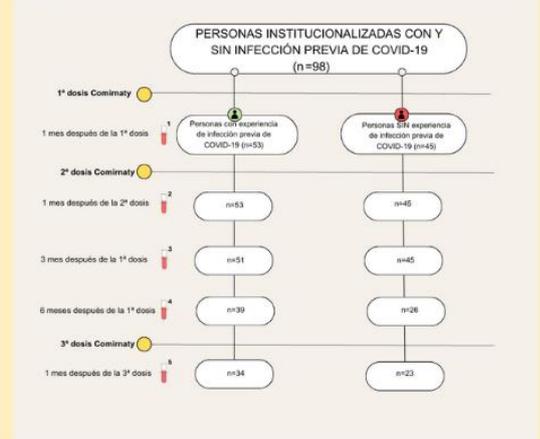


OBJETIVOS

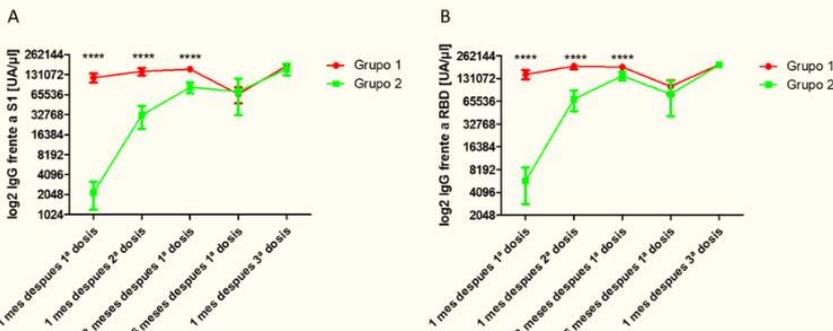
- Analizar la **respuesta de anticuerpos** producida por la vacuna BNT162b2 en personas >65 años institucionalizadas que han padecido previamente el COVID-19 en comparación con otros que no.
- Describir la respuesta de anticuerpos frente a **S1 y RBD** tras dos dosis de vacuna BNT162b2 y su dinámica

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio **observacional prospectivo** multicéntrico $\alpha=0,05$
Recogida de muestras en dos Residencias de Mayores de Valladolid (España).



RESULTADOS



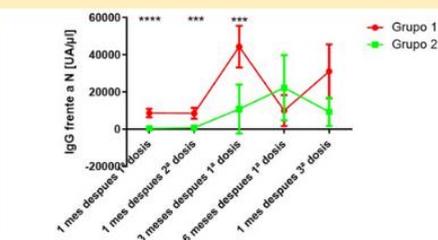
La respuesta a la vacunación con **BNT162b2** frente al COVID-19 fue mayor en los > 65 años con previa infección que en los que no tenían infección conocida previa.

Muestreo	ANTIGENO S1 (UA/μl)		
	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
1 mes después 1ª dosis	118.156 (99.423-136.868)	2.203 (1.205-3.201)	<0.0001
1 mes después 2ª dosis	146.627 (127.598-165.656)	32.223 (20.165-44.280)	<0.0001
3 meses después 1ª dosis	158.523 (145.172-171.874)	84.703 (66.421-100.985)	<0.0001
6 meses después 1ª dosis	66.711 (48.840-84.781)	73.198 (32.088-114.306)	0.7304
1 mes después 3ª dosis	178.005 (162.092-193.919)	159.923 (128.220-191.627)	0.3496

Muestreo	ANTIGENO RBD (UA/μl)		
	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
1 mes después 1ª dosis	148.701 (127.723-169.678)	5.791 (2.870-8.712)	<0.0001
1 mes después 2ª dosis	191.797 (173.627-209.967)	70.108 (48.708-91.509)	<0.0001
3 meses después 1ª dosis	186.489 (176.592-196.386)	142.873 (123.196-162.551)	<0.0001
6 meses después 1ª dosis	103.089 (188.261-211.669)	81.492 (41.593-121.392)	0.3069
1 mes después 3ª dosis	199.065 (188.261-211.669)	196.484 (182.673-214.298)	0.8902

Los dos grupos aumentaron el nivel de anticuerpos contra S1 y RBD (grupo 1 mayor hasta 6º mes)
inmunidad híbrida = importante

A los 6 meses, los Ac se igualaron



Muestreo	ANTIGENO N (UA/μl)		
	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
1 mes después 1ª dosis	8.776 (6.505-11.051)	481.6 (427.5-535.7)	<0.0001
1 mes después 2ª dosis	8.645 (5.685-11.603)	875.1 (763.7-988.6)	0.0008
3 meses después 1ª dosis	44.443 (33.216-55.671)	10.924 (-2.238-34.086)	0.0006
6 meses después 1ª dosis	10.075 (1.745-18.405)	22.360 (4.840-39.879)	0.1466
1 mes después 3ª dosis	31.137 (16.653-45.620)	9.441 (1.816-17.065)	0.0786

Tras la tercera dosis: volvieron a aumentar (equivalentes en ambos grupos)

Las reinfecciones post vacunación son más frecuentes en las personas con infección previa.

CONCLUSIÓN

Existen **diferencias** en la respuesta a la vacunación entre pacientes previamente infectados y no infectados de COVID19. El **refuerzo** vacunal **aumentó** los valores e **igualó** la cantidad de anticuerpos entre los dos grupos

BIBLIOGRAFIA

- Sanz-Muñoz I, López-Mongil R, Sánchez-Martínez J, Sánchez-de Prada L, González MD-G, Pérez-SanJose D, et al. Evolución de los perfiles de anticuerpos frente al SARS-CoV-2 en ancianos vacunados experimentados y naïve. Front Immunol [Internet]. 2023;14:1128302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128302>
- Rodda LB, Morawski PA, Pruner KB, Fahning ML, Howard CA, Franko N, et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. Cell. 28 de abril de 2022;185(9):1588-1601.e14.
- Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. Rev Med Virol. julio de 2022;32(4):e2313.

- Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. Age and Ageing. 1 de marzo de 2021;50(2):279-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274>
- COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics - PubMed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886331/>
- Junta de Castilla y León. EL IMPACTO DEL COVID19 EN LAS RESIDENCIAS DE PERSONAS MAYORES DE CASTILLA Y LEÓN Y MEDIDAS ADOPTADAS. 2020. Disponible en: <https://serviciosociales.jcyl.es/web/jcyl/binarios/941/542/DEF%20INFORME%20IMPACTO%20COVID19%20%20RESIDE%20NCIAS%20CYL%20Firmado.pdf?blobheader=application%2Fpdf%3Bcharset%3DUTF-8&blobnocache=true>

