

**Universidad Católica de Valencia**  
**San Vicente Mártir**  
**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

## **Grado en Medicina**

**Trabajo de Fin de Grado**

# **EFICACIA Y RESPUESTA INMUNITARIA DE LAS VACUNAS ARNm CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2 EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO ACTIVO**

**Autora**

Dña. Carmen Gutiérrez García

**Directores**

Dr. D. Antonio Llombart Cussac

Dra. Dña. Leonor Fernández Murga

Valencia, a 19 de abril de 2024

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a mi tutor el Dr. Antonio LLombart Cussac, por su ayuda incansable, entendimiento, paciencia y dedicación.

A Leonor Fernández Murga por la ayuda, consejos y dedicación. Su apoyo e implicación han sido fundamentales para no bajar la guardia ni un minuto y poder realizar este trabajo con tanta ilusión y entusiasmo.

Al equipo de investigación del Hospital Arnau de Vilanova por su apoyo incondicional durante todo el estudio y por supuesto, al servicio de oncología médica, sin su entrega y esfuerzo habría sido imposible realizarlo.

A la Universidad Católica de Valencia, por formarme, no solo en la esfera profesional, sino también a nivel personal. Estos seis años no han sido fáciles, gracias por acompañar mi formación universitaria con valores imprescindibles para mí.

Finalmente, agradecer a mis padres la confianza que han puesto en mí, por ser el pilar fundamental de mi vida y estar detrás cada día, enseñándome que, con trabajo y determinación, todo esfuerzo tiene su recompensa.

También, agradecer a mis hermanos y mi familia, por animarme a seguir esforzándome y apoyarme en esta gran etapa. Y no menos importante, a mis amigas/os y compañeras/os que he ido conociendo estos años, gracias por hacer esto algo inolvidable.

## **RESUMEN**

La pandemia originada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo del Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha impactado en el mundo generando una emergencia sanitaria global. Los pacientes oncológicos representan una población vulnerable a esta enfermedad.

**Objetivos:** Estudiar la respuesta inmunológica celular y humoral tras la aplicación de la segunda dosis de vacunas ARNm anti-COVID-19, en pacientes oncológicos en tratamiento activo.

**Material y Métodos:** Se reclutó a 56 pacientes oncológicos en tratamiento activo en el hospital Arnau de Vilanova que han recibido la vacuna ARNm contra la COVID-19. Las muestras fueron recogidas antes (basal) y después de un mes de la segunda dosis. Se analizó las poblaciones linfocitarias y se cuantificó el nivel anti-IgG (ELISA) contra la proteína Spike. Se recogieron datos, bioquímicos, clínicos y demográficos. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student y Análisis de Varianza con niveles de confianza del 95%.

**Resultados:** 56 pacientes oncológicos fueron vacunados con dos dosis anti-COVID-19; de los cuales 33 (59%) fueron mujeres. Se observó un incremento significativo en los niveles de IgG Anti-SARS-CoV-2 independiente de la edad, género, tipo de tumor y terapia. Los eosinófilos aumentaron tras la vacunación ( $p=0.038$ ). Se observó un incremento en el recuento total de linfocitos T citotóxicos ( $p=0.03$ ). La apoptosis celular disminuyó significativamente en las poblaciones celulares analizadas tras la administración de la vacuna.

**Conclusiones:** La segunda dosis de la vacuna ARNm anti-COVID-19 fue capaz de aumentar las respuestas inmunes humorales y celulares y superar la influencia inmunosupresora de los tratamientos en pacientes con cáncer independientemente del tipo de cáncer, terapia, de la edad o sexo del paciente.



**Palabras Clave:** Vacuna ARNm, COVID-19 y cáncer, tumores sólidos, inmunidad celular, inmunidad humoral.

## **ABSTRACT**

The pandemic caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus has impacted the world, generating a global health emergency. Cancer patients represent a vulnerable population to this disease.

**Objectives:** To study the cellular and humoral response after the application of the second dose of mRNA vaccines against COVID-19, in cancer patients undergoing active treatment.

**Material and Methods:** We recruited 56 cancer patients undergoing active treatment at the Arnau de Vilanova Hospital who have received the mRNA vaccine against COVID-19. Samples were collected before (baseline) and one month after the second doses. Lymphocyte populations were analyzed and the anti-IgG level (ELISA) against the Spike protein was quantified. Biochemical, clinical, and demographic data were collected. Statistical analysis was performed using Student's t-test and Analysis of Variance with 95% confidence levels.

**Results:** 56 cancer patients were vaccinated with two doses of anti-COVID-19; of which 33 (59%) were women. A significant increase in Anti-SARS-CoV-2- IgG levels was observed regardless of age, gender, tumor type, and therapy. Eosinophils increased after vaccination ( $p=0.038$ ). An increase in the total cytotoxic T cell count ( $p=0.03$ ) was observed. Cell apoptosis decreased significantly in cell populations after vaccine administration.

**Conclusions:** The second dose of the mRNA anti-COVID-19 vaccine was able to increase humoral and cellular immune responses and overcome the immunosuppressive influence of treatments in cancer patients regardless of the type of cancer, therapy, age, or sex of the patient.

**Keywords:** mRNA vaccine, COVID-19 and cancer, solid tumors, cellular immunity, humoral immunity.

## **ÍNDICE DE CONTENIDO**

1.	INTRODUCCIÓN1	
1.1	Enfermedad COVID-19:.....	1
1.1.1	Historia y descubrimiento del SARS-CoV-2.....	1
1.1.2	Agente etiológico.....	1
1.1.3	Fisiopatología de la enfermedad .....	2
1.1.4	Mecanismo de entrada.....	6
1.1.5	Transmisibilidad y propagación.....	7
1.1.6	Clínica y diagnóstico.....	8
1.1.7	COVID-19 y cáncer .....	11
1.1.8	Vacunación.....	12
1.2	Respuesta inmunitaria a la infección por SARS-CoV-2 .....	15
1.2.1	Inmunidad innata y adaptativa.....	15
1.2.2	Inmunidad celular y humoral.....	18
2.	HIPÓTESIS .....	21
3.	OBJETIVOS .....	21
3.1	Objetivo principal.....	21
3.2	Objetivos secundarios.....	21
4.	MATERIALES Y MÉTODOS .....	22
4.1	Diseño del estudio y población del estudio2222	
4.1.1	Cálculo de la muestra .....	22
4.2	Variables clínicas del estudio.....	23
4.2.1	Variables clínicas demográficas basales .....	23
4.2.2	Variables relacionadas con el tumor .....	23
4.2.3	Variables relacionadas con el tratamiento .....	23



4.2.4	Sintomatología relacionada con la aplicación de la vacuna .....	24
4.2.5	Métodos de análisis de muestras de sangre.....	24
4.2.5.1	Evaluación de la apoptosis.....	25
4.3	Métodos estadísticos .....	25
4.3.1	Consideraciones éticas .....	26
5.	RESULTADOS .....	27
5.1	Características de la población.....	27
5.2	Sintomatología después de la segunda dosis de vacunación.....	28
5.3	Inmunidad humoral anti-IgG frente al SARS-CoV-2 post-vacunación .....	29
5.4	Hemograma .....	30
5.5	Respuesta de células B (CD19+) post-vacunación.....	31
5.6	Linfocitos T CD3+CD4+.....	32
5.7	Linfocitos T CD3+CD8+.....	33
5.8	Linfocitos NKT.....	34
5.9	Linfocitos NK.....	35
5.10	Apoptosis del número de linfocitos B y T CD4+, CD8+, NKT y NK.....	36
6.	DISCUSIÓN .....	40
7.	CONCLUSIONES.....	45
9.	ANEXO I: Aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud Arnau de Vilanova-Lliria .....	46
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	48

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Estructura, infección y replicación viral del SARS-CoV-2. Afectación celular del virus.

Figura 2: Estructura de la proteína y su complejo con el receptor ACE2.

Figura 3: Dos vías de entrada distintas del SARS-CoV-2.

Figura 4: Porcentajes de pacientes que presentan síntomas específicos relacionados con la enfermedad (COVID-19) durante la fase aguda de la enfermedad (izquierda) y en el momento de la visita de seguimiento (derecha).

Figura 5: Impacto de la COVID 19 en pacientes con cáncer.

Figura 6: Recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Médica.

Figura 7. Rol de citoquinas e inmunidad innata y adaptativa.

Figura 8. Tipos de inmunidad adaptativa.

Figura 9. Nivel de IgG Anti-SARS-CoV-2. A. Cuantificación de IgG. B. Niveles de IgG en cuanto al sexo. C. Niveles de IgG respecto al tipo de tumor. D. Niveles de IgG según la terapia administrada.

Figura 10. A. Nivel de eosinófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) antes (basal) y después de la segunda dosis. B. Nivel de eosinófilos según la terapia administrada.

Figura 11. Número total de linfocitos B (CD19+) antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 12. Número total de CD3+CD4+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 13. Número total de CD3+CD8+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 14. Número total de células NKT antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 15. Número total de células NK antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 16. Porcentaje de apoptosis celular de linfocitos B (CD19+) antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 17. Porcentaje de apoptosis celular de linfocitos T CD3+CD4+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 18. Porcentaje de apoptosis celular de linfocitos T CD3+CD8+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 19. Porcentaje de apoptosis de las células NKT antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

Figura 20. Porcentaje de apoptosis de las células NK antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Vacunas frente a la COVID-19 aprobadas en Europa. Página informativa de la Unión Europea y adaptación del periódico The Conversation.

Tabla 2. Características generales de la población.

Tabla 3. Sintomatología y duración después de la segunda dosis de la vacuna.

Tabla 4. Niveles de IgG basal Anti-SARS-CoV-2.

Tabla 5. Niveles de eosinófilos antes (basal) y después de la administración de la segunda dosis de la vacuna.

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

Anexo 1. Dictamen favorable CEI Hospital Arnau de Vilanova.

## **ÍNDICE DE ACRÓNIMOS**

- Ac: Anticuerpo
- ACE: Enzima convertidora de la angiotensina
- ACE 2: Enzima convertidora de la angiotensina 2
- Ag: Antígeno
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARNm: ARN mensajero
- ARNsn: ARN nuclear
- Bat-n-CoV: Bat Coronavirus
- CD: Cúmulos de diferenciación (Cluster of differentiation)
- COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019
- CTLA-4: Antígeno 4 del linfocito T citotóxico
- ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- EMA: Agencia Europa de Medicamentos
- ESMO: Sociedad Europea de oncología Médica
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- FP: Proteína de fusión
- Ig: Inmunoglobulina
- IL: Interleucina
- IT: Inmunoterapia
- ITF: Interferón
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- LNP: Nanopartículas lipídicas
- NCI-CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
- NK: Natural killer
- NSP: Proteínas no estructural
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Proteína C Reactiva. Producida por el hígado. Se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación.



- PCR: Reacción en cadena polimerasa. Prueba rápida y precisa para diagnosticar ciertas enfermedades infecciosas y cambios genéticos.
- PD-1: Muerte programada 1
- PDL-1: Ligando 1 de muerte celular programada
- PS: Performance Status
- QMT: Quimioterapia
- RBD: Dominio de unión al receptor
- RBM: Motivo de unión al receptor
- RE: Retículo endoplásmico
- RT-PCR: Reacción en cadena polimerasa con transcriptasa inversa
- SARS: Síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV-2: Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
- SLC: Síndrome de liberación de citoquinas
- TC: Tomografía computarizada
- TD: Terapia dirigida
- TE: Terapia endocrina
- TMPRSS2: Proteasa transmembrana insuficiente, serina 2
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- UPV: Universidad Politécnica de Valencia

## 1. **INTRODUCCIÓN**

### 1.1 **Enfermedad COVID-19**

#### 1.1.1 **Historia y descubrimiento del SARS-CoV-2**

El virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) es un coronavirus que surgió a finales de 2019 en la provincia de Hubei, China, y que provocó la pandemia de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) (1).

Se cree que el origen del COVID-19 fue un mercado mayorista de mariscos de aves vivas y animales salvajes en Wuhan, China. El análisis de secuencia de varias especies de coronavirus reveló que el SARS-CoV-2 es un virus recombinante entre el coronavirus del murciélago y un coronavirus de fuente desconocida, cuya sospecha es el pangolín (mamífero más traficado ilegalmente en el mundo) (2).

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote SARS-CoV-2 como una enfermedad pandémica, dado su creciente número de casos en todo el mundo. La respuesta global ha sido variada, con diferentes países implementando diferentes estrategias de contención y manejo de la enfermedad (3).

El número de casos confirmados continuó creciendo hasta alcanzar los 500 mil casos a nivel mundial el 26 de marzo de 2020. Hasta la fecha se han reportado más de 670 millones de casos y casi 7 millones de muertes en todo el mundo (4). La propagación del virus ha llevado a la implementación de medidas de control como el distanciamiento social y el cierre de fronteras para frenar la transmisión.

#### 1.1.2 **Agente etiológico**

El SARS-CoV-2, es un tipo de Orthocoronavirinae, virus causante de la COVID-19 (5). Los coronavirus pertenecen a la subfamilia Coronavirinae, la cual comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y

Deltacoronavirus (6). Los coronavirus que afectan a los humanos, incluyendo el SARS-CoV2 y el MERS-CoV, tienen un origen zoonótico, lo que significa que se originan en animales antes de transmitirse a los humanos (7).

### 1.1.3 Fisiopatología de la enfermedad

El genoma de los coronavirus es un ARN monocatenario y encapsulado con glicoproteínas de superficie de sentido positivo con un tamaño que oscila entre 27 y 32 kb. El tamaño de este es mayor que el de muchos otros virus de ARN. Está asociado con proteínas estructurales (proteína de la nucleocápside, proteína de membrana, proteína de espiga y proteína de la envoltura) (8).

El genoma del SARS-CoV-2 mide aproximadamente 29,9 kb y contiene un diámetro de 50-200 nm (Fig. 1 A). Presenta cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N) y dieciséis proteínas no estructurales (nsp1-16). Las proteínas estructurales median la unión y fusión del virus, mientras que las proteínas no estructurales (Nsps) participan en el ciclo viral del virus y favorecen su infección.

Entre las funciones de las proteínas no estructurales, se encuentra el procesamiento y la replicación del ARN, la modulación de la señalización de supervivencia de la célula huésped, la traducción de proteínas, la modificación de las membranas del retículo endoplásmico (RE) y la participación en el proceso de replicación.

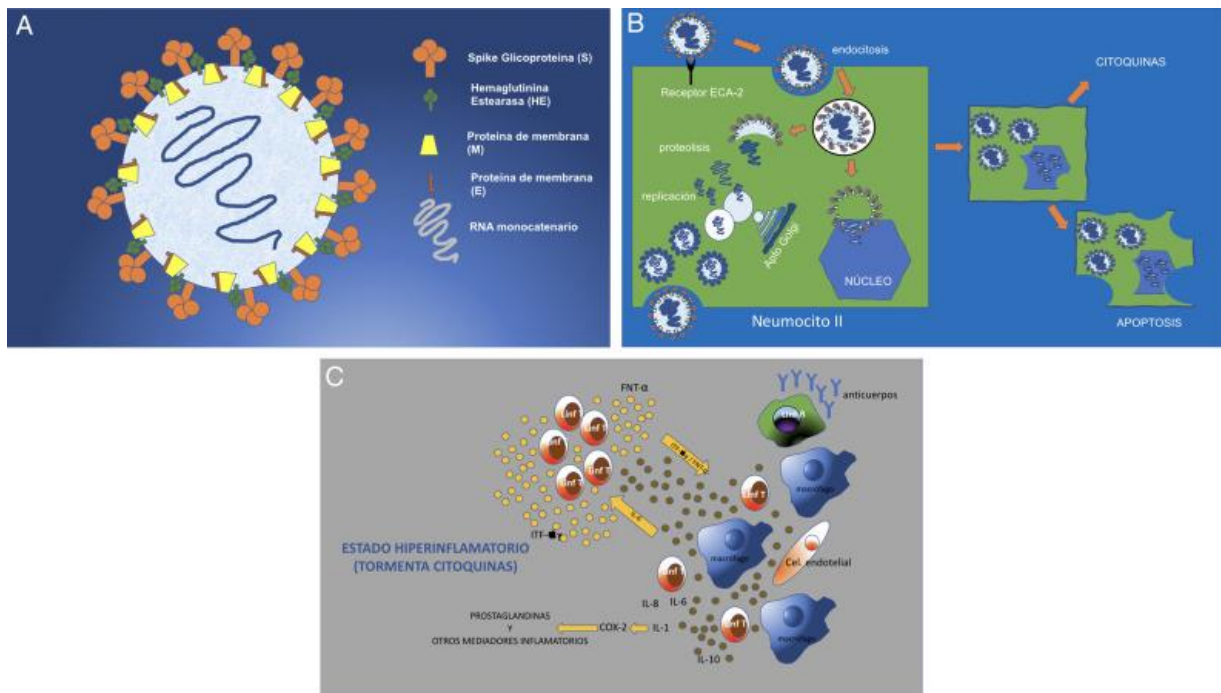
Algunas proteínas del SARS-CoV-2 se mencionan como posibles objetivos de fármacos antivirales en función de sus estructuras: Nsp12 (ARN polimerasa dependiente de ARN), Nsp13 (implicada en la replicación y transcripción), Nsp14 (dominio de exoribonucleasa de corrección), Nsp15 (degrada las secuencias virales de poliuridina que activan los sensores inmunes del huésped) y Nsp16 (2'-O-ribosa metiltransferasa) (9, 10).

Las proteínas no estructurales tienen efectos sobre el empalme, la traducción y el tráfico de proteínas para inhibir las defensas del huésped (11).

La proteína **Spike**, ubicada en la cápside, es la que le confiere la característica morfología en corona y la que establece la unión con los receptores celulares de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) (Fig. 1 A) (12). Estos receptores están presentes en los neumocitos tipo II del pulmón, aunque pueden encontrarse también en menor número en el riñón, intestino, corazón, útero, cerebro, paredes vasculares o suprarrenales (13).

Se ha identificado que el receptor del virus SARS-CoV-2 es la ECA 2 (14). El virus se une a estos receptores, para ingresar a la célula por endocitosis a través de la membrana celular (15). La envoltura del virus se destruye por proteólisis, quedando libre el ARN que se replica, para posteriormente, formar viriones completos, los cuales son eliminados por exocitosis. La entrada de proteínas virales al núcleo puede cambiar la estructura y función de la célula, llevando a la apoptosis celular (Fig. 1 B) (16, 17).

La afectación celular del virus provoca la activación de macrófagos, células endoteliales, dendríticas, etc. que producen citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8) y la activación de linfocitos T como respuesta de la inmunidad (Fig. 1 C) (18).

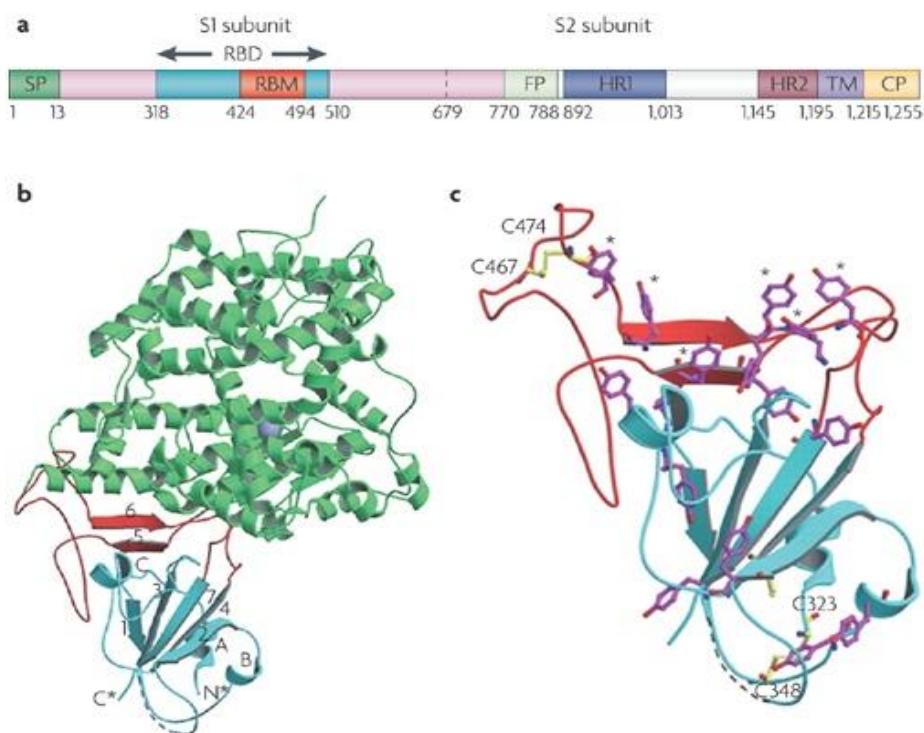


**Figura 1. A) Estructura del SARS-CoV-2, virus ARN monocatenario y encapsulado. B) Infección y replicación viral del SARS-2. Unión del virus a los receptores ECA 2, para entrar en la célula por endocitosis. C) Activación de macrófagos, células endoteliales, células dendríticas, etc. Si se produce una respuesta tardía, hay una sobreproducción a través del interferón (ITF) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que provoca una mayor activación de macrófagos y citoquinas. *Fernández-Pérez GC. et al. (2021) doi: 10.1016/j.rx.2020.10.006.***

El fragmento de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1 abarca los aminoácidos 318-510 y se ha revelado su estructura compleja con el receptor ECA 2 en estudios cristalográficos (Fig. 2 A). Los aminoácidos 445-460 en el extremo N de la peptidasa receptora se unen al bucle de unión al receptor del núcleo RBD (aminoácidos 424-494), formando el motivo de unión al receptor (RBM). Este bucle hace contacto completo con el receptor ECA 2 (19). El núcleo está formado por una lámina antiparalela de cinco hebras (1–4 y 7) que se conecta con tres hélices cortas (A–C), mientras que el bucle está formado por una lámina de dos hebras (5 y 6).

Los extremos amino y carboxilo del RBD se representan con N\* y C\*, respectivamente (Fig. 2 B) (20).

Entre los catorce residuos de RBM, seis son de tirosina, que representa tanto el grupo hidroxilo como el anillo hidrofóbico. Los restos de cisteína que están unidos por enlaces disulfuro también se encuentran en la región RBD29 (Fig. 2 C). La evolución de la enfermedad y el tropismo están determinados por dos desechos, los de las posiciones 479 y 487 (21).



**Figura 2. Estructura cristalográfica de la proteína y su complejo con el receptor ECA 2. A) Diagrama de proteínas. Cada región tiene sus números de restos en la proteína Spike. B) Estructuras cristalinas del dominio de unión al receptor combinadas con el receptor. RBD (la estructura del núcleo es cian y el bucle RBM es rojo) interactúa con la ECA 2 (verde). C) Distribución de los desechos de RBD29 de tirosina (magenta) y cisteína (amarillo). En el RBD, los asteriscos muestran seis tirosinas en contacto con la ECA 2. También se muestran dos enlaces disulfuro que unen C323 con C348 y C467 con C474. *Du L. et al. (2009) doi: 10.1038/nrmicro2090.***

#### 1.1.4 Mecanismo de entrada

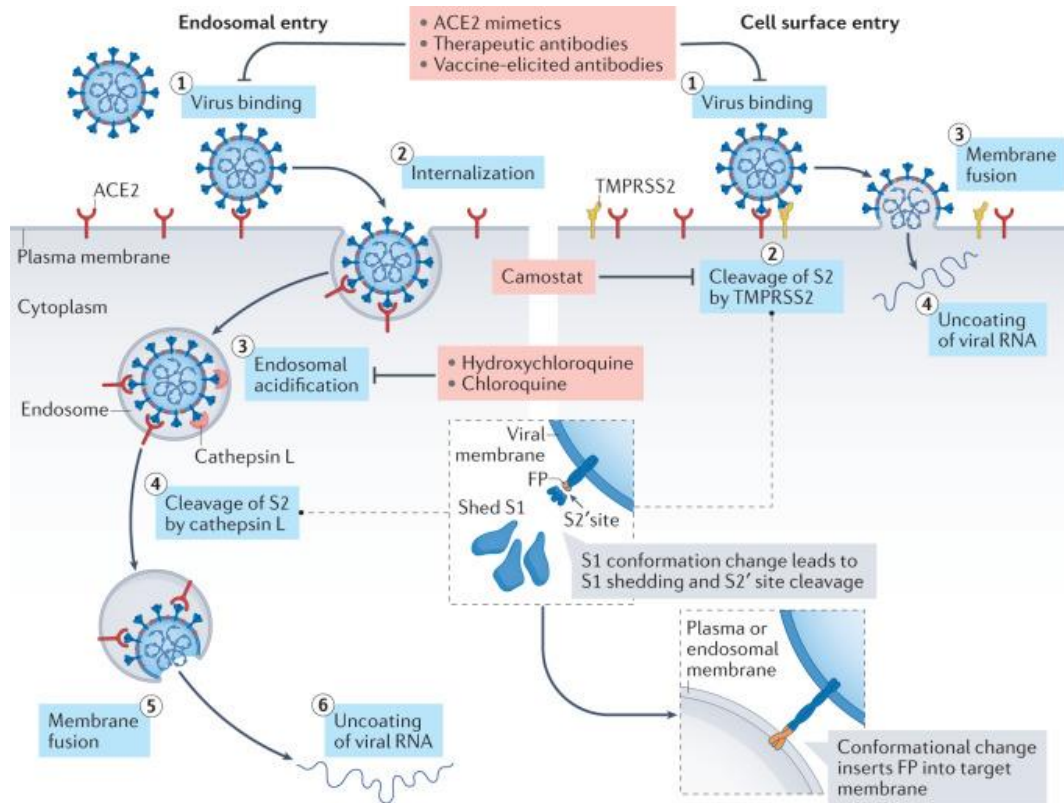
El SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, utiliza un mecanismo específico para entrar en las células humanas (22). El proceso de entrada requiere de dos eventos de fragmentación de la proteína Spike (Fig. 3).

El virus provoca cambios de conformidad en la subunidad S1 y expone la hendidura del S2 en la subunidad S2. De acuerdo con la ruta de entrada tomada por el SARS-CoV-2, el sitio del S2 es cortado por diferentes proteasas (paso 1).

A la izquierda de la figura, si el complejo virus-ECA2 no encuentra a la proteasa transmembrana insuficiente, serina 2 (TMPRSS2), se internaliza mediante endocitosis (paso 2) en los endolisosomas. La escisión de S2 ' la realizan las catepsinas (pasos 3 y 4).

En cambio, a la derecha de la figura, al estar presente la TMPRSS2, se produce la escisión de S2' en la superficie celular (paso 2). En ambas vías de entrada, la escisión del sitio S2' expone el péptido de fusión (FP), la cual lo impulsa hacia la membrana objetivo, iniciando la fusión de membranas (paso 5 a la izquierda y paso 3 a la derecha). Esta unión forma un poro a través del cual se libera el ARN viral en el citoplasma para su eliminación y replicación (paso 6 a la izquierda y paso 4 a la derecha).

Varios agentes interrumpen la interacción entre la proteína Spike y la ECA 2 bloqueando la vía de entrada: los miméticos de la ECA 2, los anticuerpos monoclonales terapéuticos dirigidos a los epítomos neutralizantes de la proteína S y los anticuerpos provocados por la vacunación. El mesilato de camostat restringe la vía de entrada mediada por TMPRSS2m y la hidroxiclороquina y la cloroquina bloquean la acidificación endosómica, que es necesaria para la actividad de la catepsina, y, por tanto, restringen la vía de entrada (23).



**Figura 3. Dos vías de entrada distintas del SARS-CoV-2. Jackson CB et al (2020) doi: 10.1038/s41580-021-00418-x.**

### 1.1.5 Transmisibilidad y propagación

La transmisión de persona a persona ocurre a través de diferentes rutas comunes, como la transmisión directa, la transmisión por contacto y la transmisión aérea a través de aerosoles. Las formas más comunes de propagación son la tos, los estornudos, la inhalación de gotitas y el contacto con las mucosas bucales, nasales y oculares. Además, la diseminación viral también puede ocurrir a través del tracto respiratorio, la saliva, las heces y la orina, lo que genera otras fuentes de propagación del virus (24).

La implicación de los sectores de la salud es importante para incorporar cuidadosamente métodos en la práctica clínica y así controlar la posible transmisión dentro de entornos nosocomiales. Además de la descontaminación de áreas

comunes, equipos y autoprotección, se pueden tomar controles preventivos para evitar una posible propagación durante los procedimientos médicos (25).

Esta propagación nosocomial puede explicarse por la virología básica: el receptor humano predominante para la glicoproteína Spike del virus y la ECA 2 (la cual se encuentra principalmente en el tracto respiratorio inferior). La distribución de receptores explica tanto la escasez de síntomas del tracto respiratorio superior como la eliminación viral máxima de la enfermedad, la cual se produce tarde ( $\approx 10$  días), cuando los individuos ya están hospitalizados. La atención de la COVID-19 a menudo requiere procedimientos que generan aerosoles, como la intubación, que también pueden contribuir a la propagación nosocomial (26).

Por otro lado, no hay evidencia suficiente respecto al potencial de transmisión vertical del SARS-CoV-2 de la madre al feto (27). Hay casos reportados de recién nacidos con anticuerpos frente a SARS-CoV-2 de madres infectadas, pero no hay ningún resultado de transmisión transplacentaria o vertical intrauterina del virus en placenta, leche materna o líquido amniótico (28).

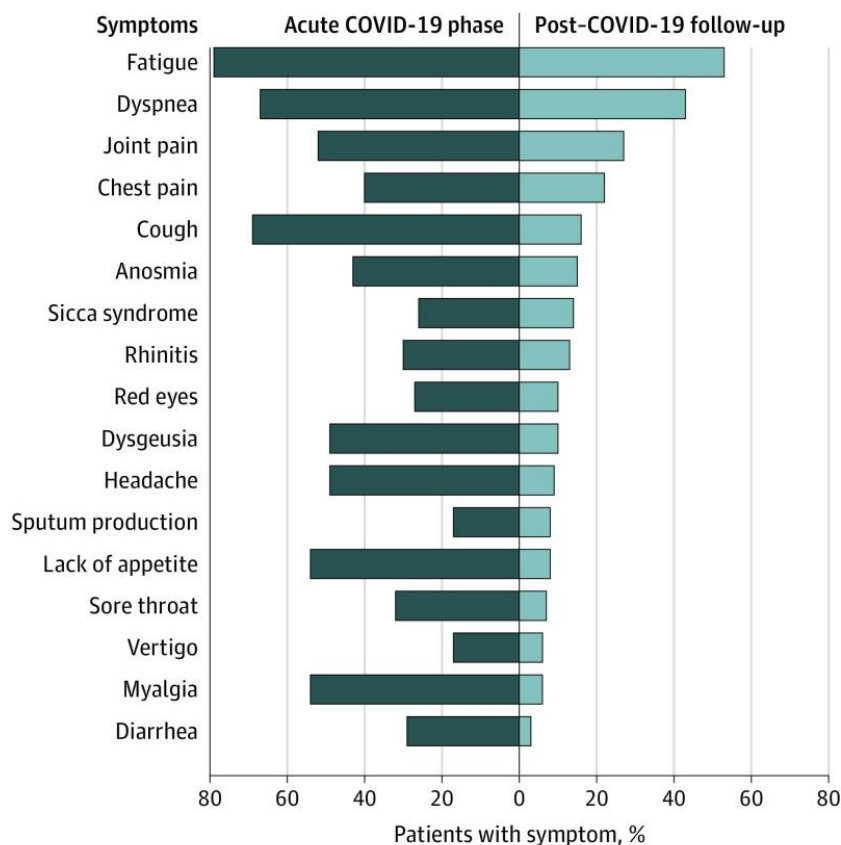
### 1.1.6 Clínica y diagnóstico

La COVID-19 puede manifestarse de diversas formas, desde pacientes asintomáticos a casos más severos, que pueden provocar disnea debido a la neumonía y al síndrome de dificultad respiratoria aguda, así como otras complicaciones, que pueden provocar la muerte (29). Las manifestaciones más comunes son fiebre, tos seca y cansancio, pero también pueden aparecer otros síntomas (30). Dependiendo del nivel de gravedad de la enfermedad, podemos clasificarla en dos niveles. La mayoría solo presentan síntomas leves como fiebre, tos, fatiga, opacidades en vidrio esmerilado, no neumonía y neumonía leve.

Si el cuadro es severo aparece disnea, saturación de oxígeno en sangre  $\leq 93$  %, frecuencia respiratoria  $\geq 30$ /min, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado  $< 300$  y/o infiltrados pulmonares  $> 50$  % en 24 a 48 h, se requiere

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En esta etapa se observa el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos, acidosis metabólica difícil de corregir, shock séptico y disfunción de la coagulación (31).

Al momento de la evaluación de los pacientes tras dos meses de la aparición del primer síntoma, solo el 12,6% están completamente libres de cualquier síntoma, mientras que el 32% tiene 1 o 2 y el 55% presenta 3 o más. Sin embargo, ninguno de los pacientes padece de fiebre ni signos o síntomas de enfermedad aguda. La Figura 4 muestra que una alta proporción de individuos aún reporta fatiga (53,1%), disnea (43,4%), dolor en las articulaciones (27,3%) y dolor en el pecho (21,7%) (32).



**Figura 4. Porcentajes de pacientes que presentan síntomas específicos relacionados con la COVID-19 durante la fase aguda de la enfermedad (izquierda) y en el momento de la visita de seguimiento (derecha). Carfi A. et al (2020) doi: 10.1001/jama.2020.12603.**

Además de las enfermedades respiratorias, la COVID-19 podría provocar lesiones miocárdicas y complicaciones arrítmicas y neurológicas, como mialgia, dolor de cabeza, mareos, alteración de la conciencia, hemorragia intracraneal, hipogeusia e hiposmia, e incluso ictus. También se han informado síntomas digestivos y lesión hepática, hipercoagulabilidad y complicaciones trombóticas. (33).

Los pacientes en UCI presentan niveles más altos de citoquinas plasmáticas (IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF $\alpha$ ), proteína C reactiva, así como leucopenia y linfopenia en los recuentos sanguíneos. Es menos común la elevación de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatina quinasa y dímero D. Los pacientes con enfermedad grave tenían anomalías de laboratorio más prominentes (incluidas linfocitopenia y leucopenia) que aquellos con enfermedad no grave (31, 33). La edad avanzada se asocia con una mayor morbilidad. Las personas mayores tienen más probabilidades de presentar una sintomatología mayor frente al SARS-CoV-2 (34).

La prueba estándar para detectar el virus es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), que generalmente se obtiene de muestras de secreciones respiratorias o nasofaríngeas (35). Se cree que la RT-PCR es altamente específica, pero la sensibilidad puede variar del 60-70% al 95-97%, lo que significa que los falsos negativos son un problema clínico real, particularmente en las fases tempranas (36, 37).

Por su utilidad, disponibilidad y bajo coste, la radiografía de tórax es la primera prueba de imagen en los pacientes con sospecha o confirmación de la COVID-19, aunque es menos sensible que la tomografía computarizada (TC) (38).

### 1.1.7 COVID-19 y cáncer

El cáncer es un factor de riesgo independiente de resultados adversos y mortalidad en pacientes con COVID-19. Los pacientes oncológicos son más

susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 y tienen una mayor probabilidad de sufrir la enfermedad por presentar un sistema inmunológico más comprometido (39).

Las secuelas de la pandemia han provocado un retraso y una acumulación de nuevos casos de cáncer, así como la aparición de casos prevenibles, lo que repercutirá en la mortalidad en los próximos años. La aprobación de candidatos fuertes para las vacunas por parte de las agencias reguladoras nos proporciona esperanza, y apunta hacia el fin de este difícil período.

Del global de los pacientes oncológicos, aquellos que están recibiendo tratamiento activo o aquellos con una enfermedad avanzada, y especialmente los pacientes con cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas, son los de mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad por la COVID-19 (Fig. 5). Además, los pacientes con tumores sólidos, particularmente en el primer año tras el diagnóstico, también tienen aumentado el riesgo, mientras que el riesgo desciende al basal pasados los 5 años desde el diagnóstico de cáncer (39, 40).



**Figura 5. Impacto de la COVID 19 en pacientes con cáncer.**

Sin embargo, no está claro si esta recomendación de priorización debería aplicarse también a pacientes con un diagnóstico previo de cáncer que ya no estén en tratamiento activo, además, se puede considerar que los supervivientes de cáncer tienen el mismo riesgo que otras personas con la misma edad y otros factores de riesgo. Para este grupo de pacientes recomendamos considerar la edad, estado general y comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes, patologías respiratorias, cardíacas y renales) (40).

### 1.1.8 Vacunación

Las vacunas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son seguras, y han sido evaluadas y probadas en un gran número de personas incluidas en los ensayos clínicos. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 desarrolladas son con virus atenuadas, no replicantes (que utilizan vectores como adenovirus o virus del sarampión), vacunas con virus inactivados, vacunas basadas en ácidos nucleicos o vacunas de subunidades proteicas (41). La Tabla 1 indica los diferentes tipos de vacunación frente a la COVID-19 aprobadas en Europa y por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (42).

**Tabla 1. Vacunas frente a la COVID-19 aprobadas en Europa. *Página informativa de la Unión Europea y adaptación del periódico The Conversation.***

Vacuna	Composición	Fecha autorización EMA	FDA
Comirnaty BioNTech/Pfizer	ARN mensajero	21 diciembre 2020	si
Spikevax Moderna	ARN mensajero	6 de enero de 2021	si
Vaxzevria AstraZeneca	Adenovirus	29 de enero de 2021	no
COVID-19 Vaccine Janssen Pharmaceutica	Adenovirus	11 de marzo de 2021	si
Nuvaxovid Novavax	Proteína	20 diciembre de 2021	si
Valneva	Virus inactivado	24 de junio de 2022	no

La eficacia de estas vacunas para prevenir la COVID-19 de cualquier gravedad es de un 95% en la población adulta y de edad avanzada, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, no existen todavía datos específicos sobre su capacidad de generar anticuerpos en pacientes oncológicos en tratamiento activo. Es importante destacar que esta situación es lo frecuente en el desarrollado de otras vacunas ya autorizadas, ya que la investigación clínica en estos subgrupos especiales de pacientes se inicia cuando existen resultados positivos de ensayos clínicos en fase III.

No disponemos de información específica sobre el efecto de las vacunas y el grado de inmunización sobre pacientes con cáncer con o sin tratamiento, ya que esta población no se incluyó en los ensayos clínicos ya desarrollados de vacunas ARNm. Sin embargo, hay evidencia suficiente para avalar la vacunación en general (exceptuando la vacunación con virus vivos) en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (42, 43).

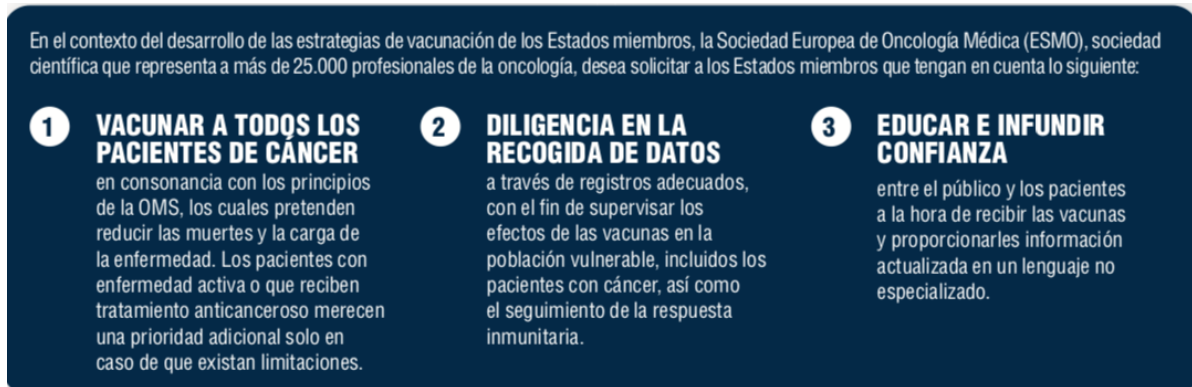
Como en otras infecciones virales, las vacunas con virus vivos o atenuados están contraindicadas en estos tipos de pacientes. Las vacunas frente a la COVID-19 aprobadas hasta ahora son vacunas basadas en ARNm, que es rápidamente degradado en el interior celular y no tiene capacidad de inserción ni de replicación. Por ello se consideran adecuadas para los pacientes oncológicos (44).

#### **1.1.8.1 Vacunación en pacientes que reciben quimioterapia, terapias dirigidas o inmunoterapia**

En España disponemos de 4 vacunas autorizadas: Pfizer-BioNTech (BNT161b2 ARNm) y Moderna (ARNm-1273) fueron las dos primeras en conseguir autorización (ambas de ARNm) y últimamente se ha añadido Oxford/AstraZeneca y Janssen (vacuna que contiene un adenovirus modificado) (42). Estas vacunas funcionan al introducir un fragmento de ARNm que corresponde a la proteína viral, un pequeño fragmento de la proteína Spike, que se encuentra en la membrana externa del virus (Fig. 1B). Como parte de una respuesta inmunitaria normal, el sistema inmune reconoce la proteína como extraña y produce mayores niveles de anticuerpos neutralizantes (45, 46).

### 1.1.8.2 Recomendaciones generales de vacunación en pacientes oncológicos

Se necesita recopilar información de forma continuada sobre la seguridad y eficacia de la vacuna frente al SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer, así como de sus potenciales interacciones con las terapias antineoplásicas (Fig. 6).



En el contexto del desarrollo de las estrategias de vacunación de los Estados miembros, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), sociedad científica que representa a más de 25.000 profesionales de la oncología, desea solicitar a los Estados miembros que tengan en cuenta lo siguiente:

- 1 VACUNAR A TODOS LOS PACIENTES DE CÁNCER**  
en consonancia con los principios de la OMS, los cuales pretenden reducir las muertes y la carga de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad activa o que reciben tratamiento anticanceroso merecen una prioridad adicional solo en caso de que existan limitaciones.
- 2 DILIGENCIA EN LA RECOGIDA DE DATOS**  
a través de registros adecuados, con el fin de supervisar los efectos de las vacunas en la población vulnerable, incluidos los pacientes con cáncer, así como el seguimiento de la respuesta inmunitaria.
- 3 EDUCAR E INFUNDIR CONFIANZA**  
entre el público y los pacientes a la hora de recibir las vacunas y proporcionarles información actualizada en un lenguaje no especializado.

**Figura 6. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).**

Se aconseja la vacunación prioritaria de los pacientes con cáncer avanzado o en tratamiento activo potencialmente inmunosupresor, especialmente de aquellos con cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas, independientemente del resto de factores de riesgo.

Existen aún pocos datos para elaborar recomendaciones en pacientes con un diagnóstico anterior de cáncer, pero los que existen avalan el hacerlo en los diagnosticados en el último año, ya que se ha visto que también tienen mayor riesgo. Para el resto de los pacientes con antecedente de cáncer, se recomienda considerar la edad, estado general y comorbilidades (obesidad, hipertensión, diabetes, patologías respiratorias, cardíacas y renales) o la indicación de vacunación según los grupos establecidos en el plan de vacunación del Ministerio de Sanidad (47).

No hay contraindicación para la vacunación durante el tratamiento oncológico, aunque, en los casos en los que sea posible, se recomienda realizarlo antes de iniciar

el tratamiento. No hay datos específicos sobre el momento del ciclo en el que es preferible administrar la vacuna (48).

En caso de contagio, deberán mantenerse las medidas de distanciamiento social, mascarillas y resto de medidas higiénicas, puesto que los datos de los ensayos no permiten evaluar la capacidad infectiva de los individuos vacunados (49).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en consonancia con el manifiesto realizado por la European Society of Medical Oncology (ESMO) recalca, que es preciso priorizar en las estrategias de vacunación a los pacientes oncológicos con enfermedad activa y/o tratamiento antitumoral, incluyendo aquellos que se encuentren en remisión completa y en seguimiento en cuanto sea posible (46, 50).

## **1.2 Respuesta inmunitaria a la infección por SARS-CoV-2**

Los dos brazos del sistema inmunológico, innato y adaptativo, que constituyen la defensa natural de nuestro cuerpo contra las infecciones, desempeñan un papel fundamental a la hora de defendernos de virus y otras infecciones patógenas (51).

### **1.2.1 Inmunidad innata y adaptativa**

La inmunidad innata es la línea de defensa inicial del cuerpo después de la primera infección. Actúa rápidamente, es inespecífica y carece de memoria, pero se puede entrenar. Entre las principales líneas celulares se encuentran los monocitos, los basófilos, los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos (polimorfonucleares), los eosinófilos y las células natural killer (NK). Estas últimas son una subclase de linfocitos que destruyen células infectadas y células que han perdido la expresión de moléculas de histocompatibilidad clase I (HLA I). Producen grandes cantidades de interferón gama (INF $\gamma$ ) que potencian la función fagocítica del macrófago y controlan inicialmente infecciones virales y otros agentes intracelulares

mediante la secreción de perforinas y granzimas. Reconocen y destruyen blancos celulares cubiertos por anticuerpos, mecanismo efector llamado citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Además, estas células CD3+CD56+ poseen una importante actividad antitumoral (52, 53).

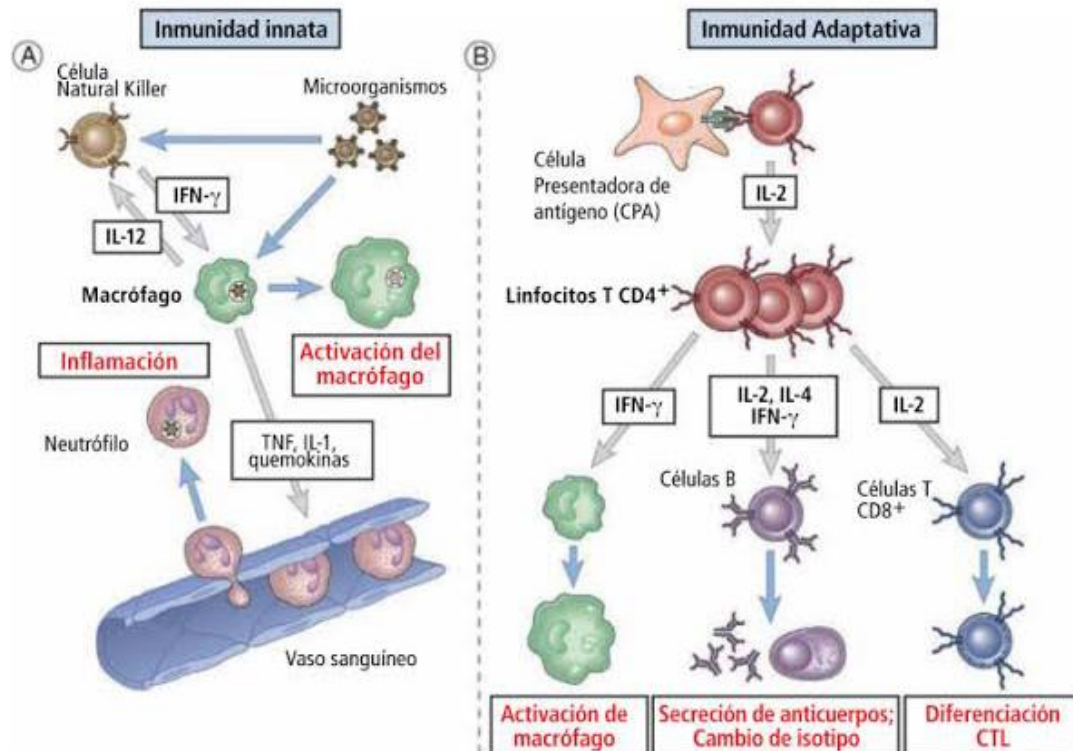
Las citoquinas y quimiocinas también desempeñan un papel crucial en la mediación de la inflamación y la comunicación celular para activar diversas funciones (atraen al sitio de infección a las células inmunitarias de la sangre). Son proteínas secretadas por las células del sistema inmune que estimulan el crecimiento y diferenciación de los linfocitos y monocitos hacia células efectoras involucradas en la eliminación eficiente de los microorganismos. Poseen una acción pleiotrópica y redundante tanto en el sistema inmune innato y adquirido. Durante una infección, son los primeros en intervenir localmente en el tejido afectado, desencadenando una respuesta inflamatoria protectora inicial, al liberarse mediadores de respuesta celular (sustancias químicas conocidas como interferones). Se activan para limitar la multiplicación viral y movilizar los leucocitos (54).

En la mayoría de los pacientes, esta respuesta inmune inicial es suficiente para matar el virus y eliminar la infección en los pulmones. Sin embargo, algunos pacientes con COVID-19 responden con una respuesta anormal inmune, lo que lleva a un fenómeno conocido como síndrome de liberación de citocinas (SLC) (55, 56). El SLC se caracteriza por altos niveles de sustancias químicas inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), productora de anticuerpos y proteínas de fase aguda, el factor de necrosis tumoral (TNF), principal mediador de la respuesta inflamatoria observada en el shock séptico y otros en la sangre. Esto causa inflamación sistémica severa (57).

La inmunidad adaptativa, por otro lado, confiere protección duradera. La respuesta es más lenta y memoriza bien. Cuando se presenta un patógeno, recuerda si lo ha visto antes y responde más rápido. Las inmunoglobulinas son las principales protagonistas de la inmunidad adaptativa, ya que neutralizan el agente o facilitan su eliminación mediante células innatas.

Dentro de la inmunidad adaptativa, los pilares principales de una respuesta inmune antiviral son las células T helper (Th) o T colaboradoras, conocidas como CD4+, que son específicas del virus y coordinan la reacción inmunitaria, necesarias para generar memoria inmunológica, en particular, para orquestar la activación de las células plasmáticas de memoria o de vida larga. Estas células son las que continúan secretando anticuerpos durante años, cuando el virus ya ha desaparecido (58).

Otro elemento importante son los linfocitos T citotóxicos (Tc o CTL, del inglés Cytolytic T Lymphocyte) que pertenecen a la línea de linfocitos encargados de las funciones efectoras. Son capaces de eliminar selectivamente las células infectadas, mediante un ataque directo, inyectando enzimas tóxicas provocando su destrucción. Se les conoce comúnmente como CD8+, por la presencia del receptor de membrana CD8. Por último, encontramos los anticuerpos neutralizantes, que evitan que el virus infecte las células (58). La Figura 7 muestra las diferencias de los dos tipos de inmunidad.













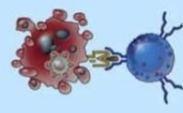
**Figura 7. Rol de citoquinas e inmunidad innata y adaptativa. Traducido de: Elsevier. Abbas et al: cellular and Molecular Immunology 6e**

Para una respuesta inmune antiviral efectiva, es esencial que los linfocitos B (células plasmáticas CD19+ productoras de anticuerpos) y los linfocitos T trabajen en conjunto para destruir las células infectadas por el virus y neutralizar las partículas virales circulantes (59). La presencia de CD3+CD4+ y CD3+CD8+ (marcadores que definen a los linfocitos Th y Tc, respectivamente) específicos del SARS-CoV-2 se asocia con una menor gravedad de la enfermedad. Las frecuencias de las células CD4+ que producen IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4 y TNF- $\alpha$  en respuesta a la espícula, la nucleocápside o las proteínas de membrana del SARS-CoV-2 son mayores en los sujetos doblemente vacunados (Fig. 7) (60, 61).

Por tanto, este conjunto de células tiene un papel importante en la protección contra la infección y la vacunación conduce al desarrollo de inmunidad humoral y celular contra la proteína Spike, principal característica de las vacunas con ARNm (61).

### 1.2.2 Inmunidad humoral y celular

En la inmunidad humoral, los linfocitos B secretan anticuerpos que citan las infecciones y eliminan los microbios extracelulares. Son portadores de inmunoglobulinas en la membrana, y gracias a ellos, pueden distinguirse. Sin embargo, en la inmunidad celular, los linfocitos T cooperadores activan a los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados, o los linfocitos T citotóxicos destruyen directamente a las células infectadas (60, 61). La Figura 8 muestra los dos tipos de inmunidad adaptativa del sistema inmunológico.

	Inmunidad humoral	Inmunidad celular		
Microbio	 Microbios extracelulares	Microbios extracelulares 	Microbios fagocitados que pueden vivir dentro de los macrófagos 	Microbios intracelulares (p.ej., virus que se replican dentro de una célula infectada) 
Linfocitos respondedores	 Linfocito B	 Linfocito T cooperador	 Linfocito T citotóxico	
Mecanismo efector	 Anticuerpo secretado	Macrófago activado 	Neutrófilo 	Célula infectada muerta 
Funciones	Bloquea infecciones y elimina microbios extracelulares	Fagocitos activados matan a los microbios		Mata células infectadas y elimina reservorios de la infección

**Figura 8. Tipos de inmunidad adaptativa. *Inmunología celular y molecular, 9ªed., ABBA, A.K.***

Las etapas de diferenciación de los subconjuntos linfocitarios de las células T desempeñan un papel importante en la eficacia de las vacunas. El proceso de activación del linfocito T genera, a partir de un pequeño grupo de linfocitos naïve específicos frente a un antígeno, un gran número de linfocitos efectores con la misma especificidad que actúan para eliminar a ese antígeno y una población de linfocitos memoria de vida larga que pueden reaccionar rápidamente contra el antígeno en el caso de que se reintroduzca. Explicándolos uno por uno, en primer lugar, nos encontramos con los linfocitos T vírgenes, que aún no han encontrado su antígeno específico. Se caracterizan por tener un estado de activación bajo y generalmente residen en los ganglios linfáticos y en la sangre periférica. En segundo lugar, están los linfocitos T de memoria central, que ya han encontrado y respondido a un antígeno específico. Después de la respuesta inicial, una parte de los linfocitos T se convierten en células de memoria central, estas células tienen la capacidad de proliferar

rápidamente y diferenciarse en células efectoras cuando se vuelven a encontrar con el antígeno (62).

En tercer lugar, tenemos a los linfocitos T de memoria periférica, que también son células de memoria que residen en tejidos periféricos, fuera de los ganglios linfáticos y el bazo. Estas células pueden migrar rápidamente hacia los sitios de infección y desempeñar un papel importante en la respuesta inmunitaria local. Por último, están los linfocitos T TEMRA (T effector memory cells re-expressing CD45RA). Esta subpoblación de linfocitos de memoria se caracteriza por expresar CD45RA, que es un marcador de células T vírgenes, a pesar de tener propiedades de células de memoria efectora. Los linfocitos T TEMRA suelen ser células T de memoria avanzada con un alto potencial citotóxico (62).

Las células memoria proporcionan una defensa eficaz contra microorganismos patógenos frecuentes en el ambiente con los que pueden encontrarse de manera repetida. El éxito de la vacunación se atribuye en gran parte a la capacidad de generar células memoria tras la exposición inicial al antígeno. El ciclo vital de estas células está dirigido por citocinas, la más importante para el mantenimiento de los linfocitos CD4+ y CD8+ es la IL-7, la cual induce la expresión de proteínas antiapoptóticas y estimula una proliferación ligera, que mantiene las poblaciones de linfocitos T de memoria durante períodos largos (prolongan su supervivencia). Además, los linfocitos de memoria son capaces de migrar a tejidos periféricos y de responder a los antígenos en esos lugares. Los linfocitos T memoria CD8+ también dependen de la citocina IL-15 para su supervivencia (63, 64)

## 2. **HIPÓTESIS**

Los pacientes oncológicos en tratamiento activo presentarían más riesgo de infecciones severas y menores tasas de anticuerpos generados tras la vacunación con ARNm frente a la COVID-19, por tener un sistema inmune comprometido.

## 3. **OBJETIVOS**

### 3.1 **Objetivo principal**

Estudiar la eficacia y seguridad de la segunda dosis de la vacuna con ARNm en pacientes oncológicos con terapia antineoplásica activa, para establecer un protocolo de vacunación.

### 3.2 **Objetivos secundarios**

- Analizar los niveles de anticuerpos específicos IgG tras la administración de la segunda dosis de la vacuna ARNm anti-SARS-CoV-2.
- Estudiar la inmunidad humoral adquirida tras la administración de la segunda dosis de la vacuna con ARNm anti-SARS-CoV-2 y correlacionar con los tratamientos antineoplásicos recibidos.
- Estudiar la inmunidad celular adquirida tras la administración de la segunda dosis de la vacuna con ARNm anti-SARS-CoV-2 y correlacionar con los tratamientos antineoplásicos recibidos.
- Estudiar los efectos adversos y la sintomatología en pacientes con cáncer diagnosticados después de haber recibido la segunda dosis de la vacuna y correlacionarla con la respuesta a las vacunas anti-COVID-19.
- Identificar la tasa de complicaciones que puedan desarrollar los pacientes oncológicos tras la administración de la vacuna ARNm frente a la COVID-19.

## 4. **MATERIAL Y MÉTODOS**

### 4.1 **Diseño del estudio y población de estudio**

En este estudio se han reclutado 56 pacientes oncológicos en tratamiento activo del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con cáncer y se incluyeron los pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Confirmación histológica de Cáncer.
- Enfermedad avanzada (Estadio III o IV).

Todos ellos recibieron la segunda dosis de vacunación con ARNm anti-COVID-19. Las tomas de muestras se han realizado antes (basal) y al mes de haber recibido la segunda dosis de la vacuna.

Se clasificó a los pacientes en función del tratamiento recibido: quimioterapia, inmunoterapia o terapias dirigida, para poder comparar la eficacia y seguridad de la vacuna con ARNm frente a la COVID-19. Se realizó la valoración de la inmunidad en función de la edad, sexo o terapia recibida.

#### 4.1.1 **Cálculo de la muestra**

Estimamos que para detectar una reducción en el riesgo de infección del 20% en aquellos pacientes en tratamiento activo, y asumiendo un error tipo alfa del 0.05 y una potencia estadística del 80%, es necesario completar con 56 pacientes que han recibido la vacuna anti-COVID-19 para nuestra cohorte.

## 4.2 Variables del estudio

Se recogieron una serie de características clínicas, analíticas, mediante el acceso a las historias clínicas de los pacientes, que se detallan a continuación.

### 4.2.1 Variables clínicas demográficas basales:

- Edad
- Sexo (hombre/mujer)
- Performance Status (PS) o escala funcional de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Comorbilidad presente al inicio del tratamiento. Se recogerá la información relativa a los siguientes antecedentes médicos: Hipertensión Arterial, cardiopatía, patología respiratoria y patología vascular (historia previa de hemorragias o eventos tromboembólicos) y Diabetes Mellitus.
- Hemograma completo.

### 4.2.2 Variables relacionadas con el tumor:

- Presencia de síntomas relacionados con el tumor.
- Localización de las metástasis.
- Número de órganos con afectación metastásica.

### 4.2.3 Variables relacionadas con el tratamiento:

- Tratamiento quirúrgico en los 60 días previos a la inclusión en el estudio.
- Tratamiento quimioterápico en los 60 días previos a la inclusión en el estudio.
- Tratamiento con fármaco biológico dirigido a diana molecular en los 60 días previos a la inclusión del estudio.
- Tratamiento con inmunoterapia con inhibidor de PD1/PDL1 o CTLA4 en los 60 días previos a la inclusión en el estudio.
- Número de ciclos administrados.

- Toxicidades relevantes durante el tratamiento. La toxicidad del tratamiento se evaluó de acuerdo con los criterios de toxicidad del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versión 2.0 <sup>(i)</sup>.
- Necesidad de ingresos hospitalarios.

#### 4.2.4 Sintomatología relacionada con la aplicación de la vacuna anti-COVID-19:

- Síntomas relacionados con la vacuna anti-COVID-19: tos, fiebre, disnea, dolor de garganta, escalofríos, vómitos, diarrea, síndrome constitucional, anosmia/ageusia, disnea (grado).
- Duración de los síntomas.
- Necesidad de ingreso hospitalario por la vacuna anti-COVID-19. Duración del ingreso.
- Necesidad de ingreso en UCI por la vacuna anti-COVID-19. Duración del ingreso en UCI.
- Muerte.
- Tratamiento recibido.
- Eventos tromboembólicos
- Necesidad de oxigenoterapia convencional, alto flujo, VMNI, VMI o ECMO.

#### 4.2.5 Métodos de análisis de muestras de sangre:

El análisis serológico de los niveles de IgG generados por la vacuna ARNm anti-COVID-19 se realizó mediante el método de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (prueba LIASON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG y prueba LIASON SARS-CoV-2 IgM, DiaSorin, Saluggia, Italia).

Estudio de las poblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo: el aislamiento de las PBMC se llevó a cabo mediante el método d3 centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque PLUS. Las PBMC se recogieron en la interfase plasmática y se resuspendieron en tampón para su análisis.

Subpoblaciones de linfocitos B y T: dentro de las poblaciones de células T se determinó la población de células T reguladoras: CD3+CD4+, citotóxicas: CD3+CD8+ y NK y NKT mediante marcadores específicos.

La adquisición y el análisis se realizó en un citómetro de flujo Nvios (Beckman Coulter, Inc) y se analizaron con el software Kaluza. Se adquirió un total de 100.000 eventos. Los recuentos absolutos de los subconjuntos de células circulantes se calcularon utilizando una tecnología de recuento de doble plataforma.

#### 4.2.5.1 Evaluación de la apoptosis:

Se obtuvo mediante centrifugación en gradiente de densidad a partir de una muestra de sangre anticoagulada con EDTA, un enriquecimiento de la muestra en células mononucleares (MNC). Hemos utilizado Lymphoprep™ (Palex Mediacal SA), centrifugando a 3.500 rpm durante 20 minutos. Después de dos lavados en solución salina tamponada con fosfato (PBS), las células obtenidas se resuspendieron en 200 ml de tampón de unión del kit ANNEXIN V-FITC/7-AAD (Beckman Coulter, Inc) (con presencia de Ca<sup>2+</sup>):

Para la detección de apoptosis de células diana se utilizó el kit ANNEXIN V-FITC/7-AAD (Beckman Coulter, Inc), siguiendo los indicadores del fabricante, sin variaciones del protocolo, basado en las propiedades de unión de la anexina A5 a la fosfatidilserina y sobre la especificidad del 7-amino-actinomicón D (7-AAD) por el par de bases de ADN guanina-citosina.

### 4.3 Métodos estadísticos

La base de datos utilizada en este estudio contenía información relevante de pacientes oncológicos en tratamiento activo antes de administrar la primera dosis de la vacuna y después de la segunda dosis. Los datos incluían información sobre su respuesta inmunitaria utilizando varios indicadores celulares. Por otro lado, se

registran los niveles de anticuerpos IgG específicos frente a la COVID-19 y se registraron los contadores hematológicos.

Se realizó una comparación de los valores medios de estos indicadores en el período pre y post-vacunación mediante la prueba estadística t de Student. La influencia de las características de los pacientes también se examinó mediante el Análisis de Varianza (ANOVA). Esta técnica de análisis se aplicó a cada nivel de indicador celular y hematológico y a la presencia de anticuerpos frente a COVID-19. De esta manera, fue posible examinar el porcentaje de variabilidad explicado en cada indicador en términos de tres características de los pacientes: sexo, tipo de cáncer y la terapia anticancerígena utilizada. Todos los efectos significativos se identificaron con niveles de confianza del 95%.

Se utilizaron diagramas de caja y barras estratificados según el momento de la administración de la vacuna (pre y post vacunación). Para cada indicador se obtuvieron diagramas de puntos, estratificados según el momento de la vacunación y coloreados según las características de los pacientes descritas anteriormente. Todos los análisis estadísticos y los resultados se han realizado mediante el paquete estadístico SPSS versión 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL. USA).

#### 4.3.1 Consideraciones Éticas

El Comité de Ética del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia aprobó este estudio: Comité de Ética No. HAV-BAR-2020-03. En todo momento se seguirá la legislación vigente en materia de confidencialidad de los datos: Ley Orgánica 03/2018 de Protección de Datos del 5 de diciembre de 2018, publicada en el BOE num. 294, BOE-A-2018-16673.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Características de la población

En la tabla 2 se muestran las características clínicas de la población en estudio. La distribución por sexo fue de 23 hombres (41,1%) y 33 mujeres (58,9%). La mediana de edad fue de 61 [29-76 años]. Los tipos de cáncer más frecuentes fueron: mama con 23 pacientes (41,1%) y pulmón con 11 (19,6%). Respecto a la terapia antineoplásica recibida, predominan la quimioterapia con 25 pacientes (44,6%) e inmunoterapia con 14 pacientes (25%). Todos nuestros pacientes recibieron el mismo tipo de vacuna con ARNm frente al SARS-CoV-2. De entre las vacunas, predominó Moderna con 34 pacientes (61%) y Pfizer con 22 pacientes (39%).

**Tabla 2. Características generales de la población.**

Características clínicas de la población del estudio	
N	56
Edad, años, mediana	61(29-76)
Sexo	
Masculino	23 (41,1%)
Femenino	33 (58,9%)
Tipo de cáncer	
Mama	23 (41,1%)
Pulmón	11 (19,6%)
Colon/Recto	7 (12,5%)
Ovario	2 (3,6%)
Vejiga	3 (5,4%)
Riñón	2 (3,6%)
Estómago	2 (3,6%)
Hígado	2 (3,6%)
Laringe	1 (1,8%)
Pancreas	1 (1,8%)
Próstata	1 (1,8%)
Sarcoma	1 (1,8%)
Tipo de terapia antineoplásica	
Quimioterapia	25 (44,6%)
Inmunoterapia	14 (25%)
Terapia Dirigida	8 (14,3%)
Terapia Endocrina	1 (1,8%)
Quimioterapia+ Inmunoterapia	3 (5,4%)
Quimioterapia+Terapia Dirigida	4 (7,1%)
Terapia Dirigida+Terapia Endocrina	1 (1,8%)
Vacuna Anti-SARS-CoV-2	
Pfizer	22 (39%)
Moderna	34 (61%)

## 5.2 Sintomatología después de la segunda dosis de vacunación

La Tabla 3 muestra la sintomatología y duración de esta tras la segunda dosis de la vacuna. De los participantes en este estudio ninguno presentó síntomas severos ni atención hospitalaria. Los dos síntomas más frecuentes que desarrollaron los sujetos fueron: dolor en el sitio de pinchazo, 20 pacientes (87%), dolor de cuerpo, 11 pacientes (47,8%) y astenia, 11 pacientes (47,8%). En cuanto a la duración de los síntomas post-vacunación, lo más frecuente fue de 1 a 3 días, con un total de 12 pacientes (52,2%).

**Tabla 3. Sintomatología y duración después de la segunda dosis de la vacuna.**

Síntomas después de la vacuna	2ª dosis
Tos	1 (4,35%)
Fiebre	5 (21,7%)
Disnea	2 (8,7%)
Odinofagia	3 (13%)
Vómitos	0
Diarrea	0
Astenia	11 (47,8%)
Anosmia	4 (17,4%)
Dolor de cuerpo	11 (47,8%)
Cefalea	8 (34,8%)
Enrojecimiento en el sitio de inyección	2 (8,7%)
Dolor en el sitio de inyección	20 (87%)
Necesidad de reducir la actividad diaria	6 (26,1%)
Consulta médica	1 (4,35%)
Ingesta de medicamentos	8 (34,8%)
Hospitalización	0
Duración de los síntomas	
12-24h	8 (34,8%)
1-3 días	12 (52,2%)
> 3 días	1 (4,35%)

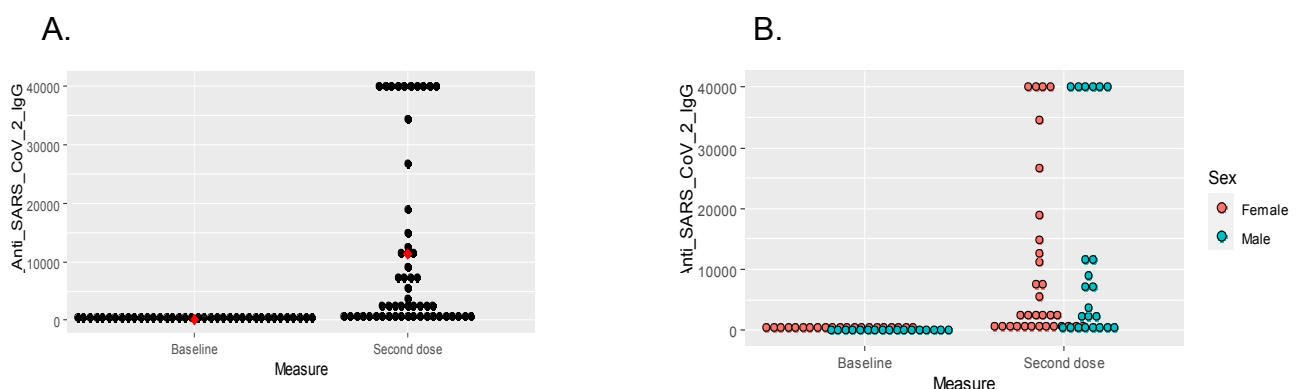
### 5.3 Inmunidad humoral anti- IgG frente al SARS-CoV-2 post-vacunación

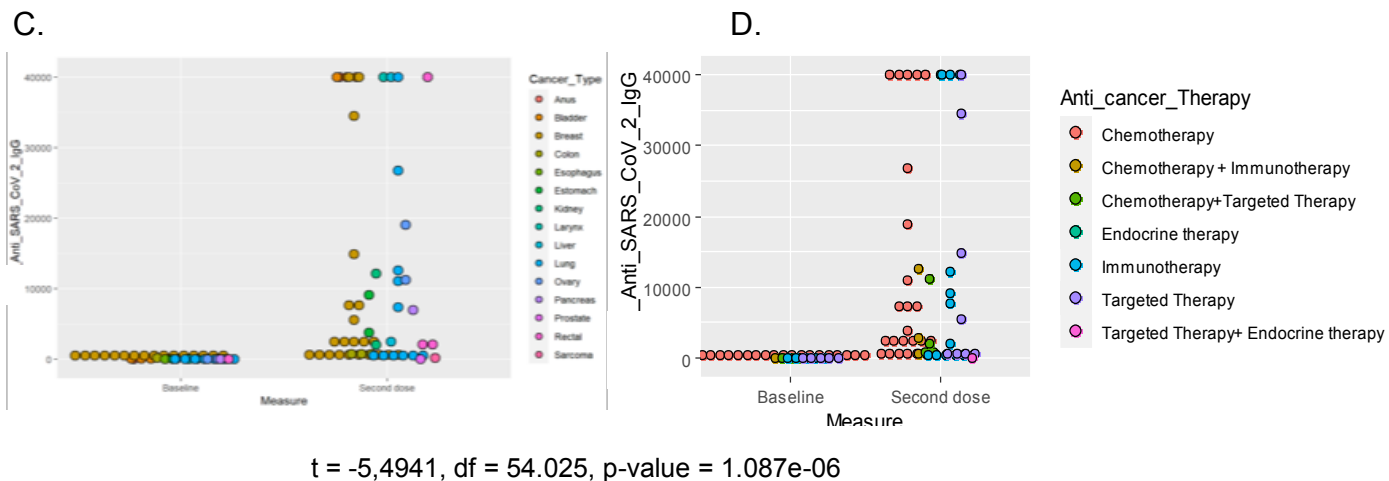
La Tabla 4 y Figura 9 A muestran los niveles de anticuerpos IgG basal anti-SARS-CoV-2 antes y después de la segunda dosis que fue independiente de la edad y sexo (Figura 9 B). Observamos que 37 (66,07%) pacientes desarrollaron inmunidad frente al SARS-CoV-2 después de recibir la segunda dosis. Quince sujetos (26,79%) presentaron niveles por debajo de 1000 AU/ml después de la vacunación con la segunda dosis y 4 (7,14%) pacientes no desarrollaron inmunidad, que fue dependiente de la terapia (2 pacientes con quimioterapia, 1 con terapia dirigida y 1 con inmunoterapia).

De los 37 pacientes que desarrollaron niveles elevados de anti-IgG contra el virus (>1000 AU/ml) los tumores de mama y vejiga en tratamiento con quimioterapia o inmunoterapia fueron los más frecuentes, aunque no fue estadísticamente significativo (Figura 9 C y D).

**Tabla 4. Niveles de IgG Anti-SARS-CoV-2.**

IgG Anti-SARS-CoV-2	BASAL	SEGUNDA	DOSIS (Basal vs Segunda)		GÉNERO		TIPO TUMOR		TERAPIA ANTINEOPLÁSICA	
			t	p	t	p	F	p	F	p
	57,6	11297,2	-5,49	0,001	-0,52	0,608	0,97	0,426	0,51	0,603





**Figura 9. Nivel de IgG Anti-SARS-CoV-2. A. Cuantificación de IgG. B. Niveles de IgG en cuanto al sexo. C. Niveles de IgG respecto al tipo de tumor. D. Niveles de IgG según la terapia administrada.**

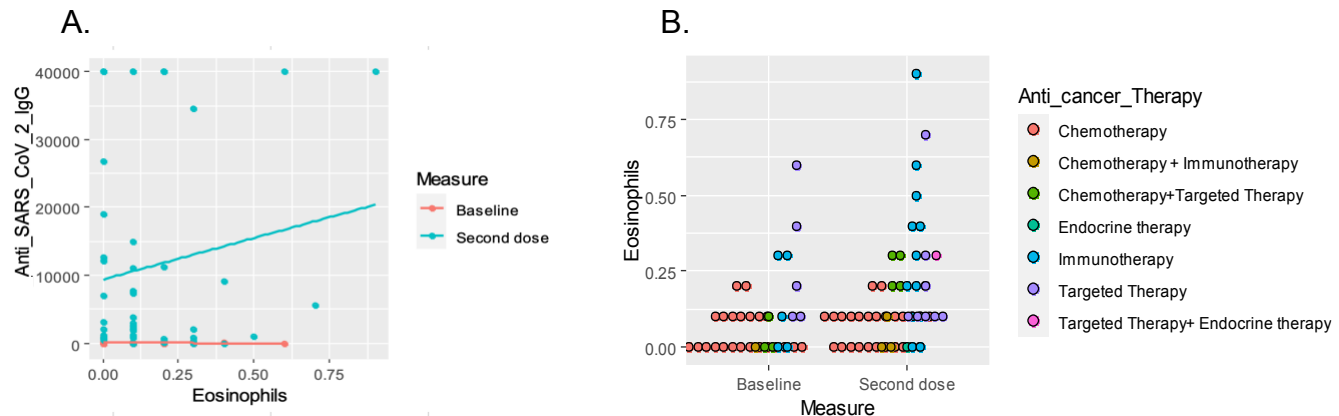
#### 5.4 Hemograma

No se observó cambios significativos en el perfil leucocitario, ni en el número de neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos, trombocitos y hemoglobina tras la segunda dosis de la vacuna (datos no mostrados). Sin embargo, observamos un incremento de 1,78 veces de eosinófilos estadísticamente significativo ( $p= 0.038$ ). Este aumento fue independiente del sexo, edad y tipo de tumor, pero dependiente de la terapia administrada ( $p=0.001$ ). La Tabla 5 muestra los valores estadísticos de los eosinófilos antes y después de recibir la segunda dosis de vacunación.

**Tabla 5. Niveles de eosinófilos antes (basal) y después de la administración de la segunda dosis de la vacuna.**

EOSINÓFILOS	BASAL	SEGUNDA	DOSIS (Basal vs Segunda)		GÉNERO		TIPO TUMOR		TERAPIA ANTINEOPLÁSICA	
			t	p	t	p	F	p	F	p
	0,087	0,155	-2,10	0,038	-1,44	0,16	0,94	0,44	11,05	0,00

En la Figura 10 A se observa que el incremento de los eosinófilos presentó una correlación positiva ( $p=0.038$ ) con el incremento de la inmunidad humoral. La Figura 10 B muestra el aumento de eosinófilos, que fue dependiente de la inmunoterapia.



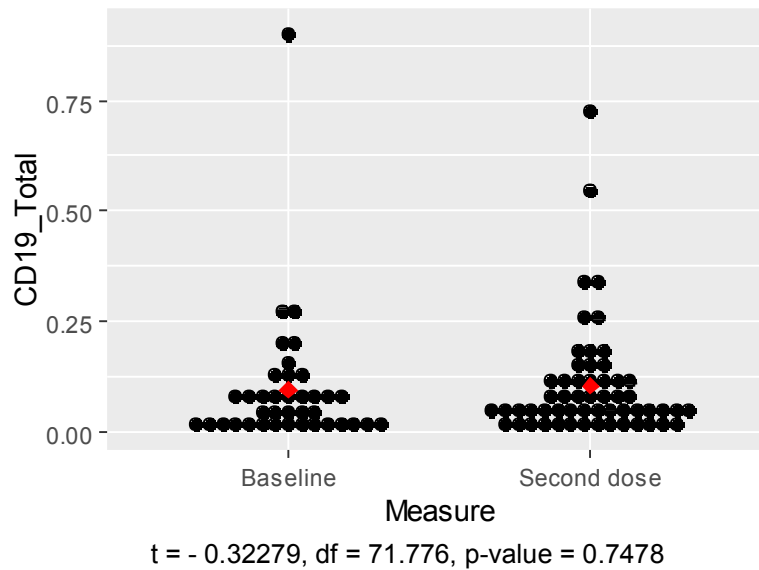
$$t = - 2.1034, df = 91.676, p\text{-value} = 0.03817$$

**Figura 10. A. Nivel de eosinófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) antes (basal) y después de la segunda dosis. B. Nivel de eosinófilos según la terapia administrada.**

Este resultado es relevante porque los eosinófilos son especialmente importantes en la defensa del organismo ante distintas infecciones y en la respuesta contra algunos virus. Actúan en respuesta a procesos alérgicos, modulando las reacciones de hipersensibilidad inmediata al degradar o inactivar mediadores liberados por los mastocitos, ayudando así a destruir el patógeno. Además, son capaces de activar los linfocitos T o inducir a la producción de anticuerpos IgM en las células B, participando así en la respuesta inmune adaptativa.

### 5.5 Respuesta de células B (CD19 +) post-vacunación

Los linfocitos B son los productores de los anticuerpos y predicen las respuestas post-vacunación y las exposiciones virales. En la Figura 11 se muestra el recuento total en  $10^3/\mu\text{L}$  de linfocitos B (CD19+) post-vacunación. Se observó un leve incremento en los niveles de estas células, pero no fue estadísticamente significativo.

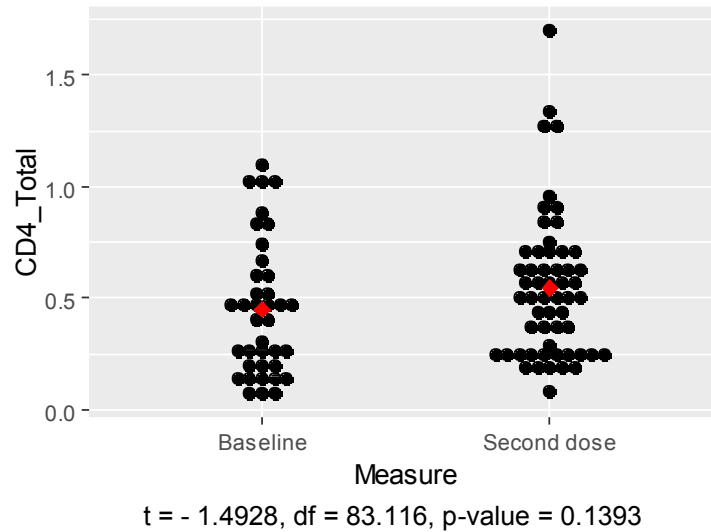


**Figura 11. Número total de linfocitos B (CD19+) antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

## 5.6 Linfocitos T CD3+CD4+

Los linfocitos T CD4+, linfocitos T colaboradores, linfocitos T cooperadores, linfocitos T efectores o linfocitos Th (T helper en inglés) son un subgrupo de linfocitos que tienen un papel muy importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmunitario. La actividad de estas células es inusual, en tanto no son capaces de producir efectos citotóxicos o fagocitarios, es decir, no pueden aniquilar la célula huésped infectada o el patógeno. Sin la ayuda de otras células inmunitarias se consideran inútiles contra una infección. Los linfocitos T colaboradores están involucrados en la activación y dirección de otras células inmunitarias, y son particularmente importantes en la respuesta inmune adaptativa.

La Figura 12 muestra los niveles en  $10^3/\mu\text{L}$  de linfocitos CD3+CD4+. Se observó un incremento tras la administración de la segunda dosis de la vacuna, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ( $p=0.14$ ). Este incremento fue independiente de la edad, sexo, tipo de tumor y terapia empleada.

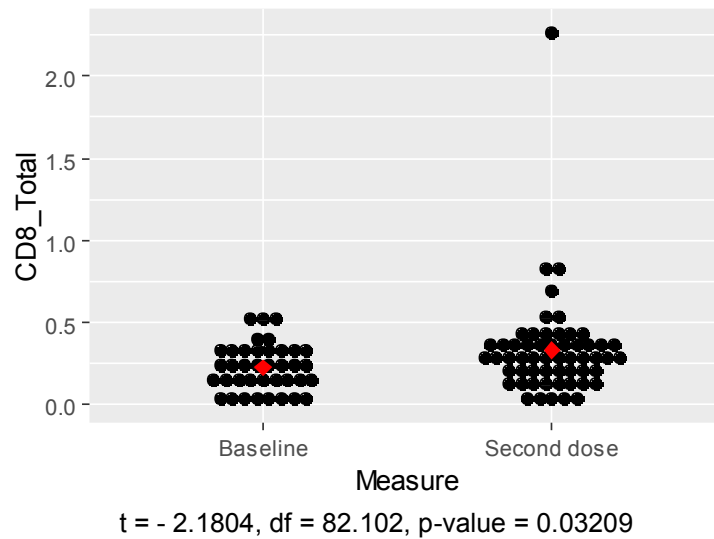


**Figura 12. Número total de CD3+CD4+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

### 5.7 Linfocitos T CD3+CD8+

Los linfocitos T citotóxicos provocan la apoptosis celular al ser estimuladas por antígenos intracelulares, y para la vigilancia de las células tumorales. Se encargan de eliminar las células malignas a través de la secreción de citocinas y mediante la producción de gránulos citotóxicos.

La Figura 13 muestra los niveles en  $10^3/\mu\text{L}$  de linfocitos CD3+CD8+. Se observó un incremento de 1,5 veces ( $p=0.03$ ) después de recibir la segunda dosis de la vacuna. Este incremento fue independiente de la edad, sexo, tipo de tumor y terapia empleada.

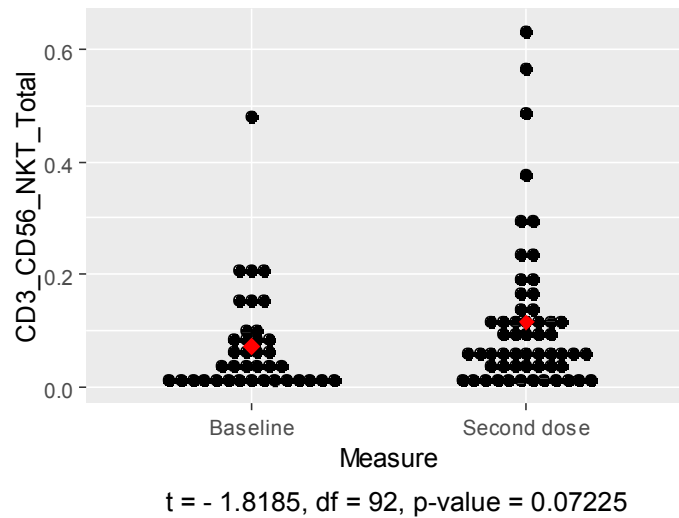


**Figura 13. Número total de CD3+CD8+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

## 5.8 Linfocitos NKT

Los linfocitos NKT son un tipo de célula T que además presentan ciertas características de los linfocitos citotóxicos naturales (linfocitos NK). Destruyen microorganismos invasores mediante la liberación de citosinas.

La Figura 14 muestra los niveles de NKT en  $10^3/\mu\text{L}$  después de la administración de la segunda dosis. Observamos una tendencia creciente (1,58 veces) dependiente del género, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ( $p=0.072$ ).

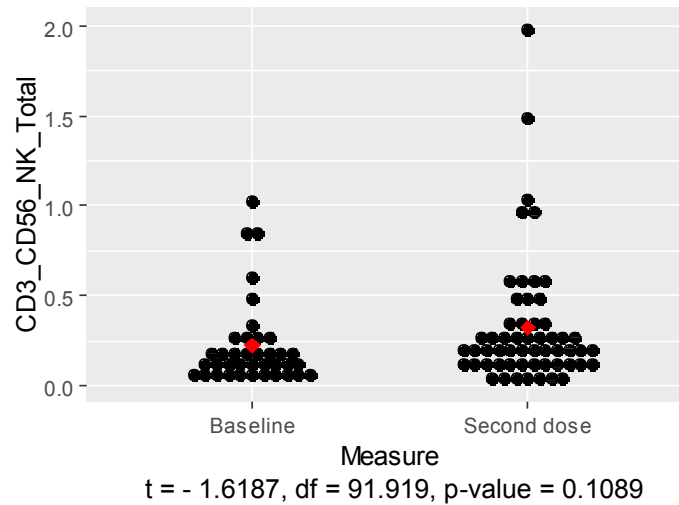


**Figura 14. Número total de CD3+CD56+ NKT antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

## 5.9 Linfocitos NK

Las células Natural Killer (NK) tienen un papel importante en la defensa frente a infecciones a través de sus dos principales funciones, la citotoxicidad y la secreción de citoquinas. Contienen gránulos con enzimas que destruyen las células tumorales o células infectadas por un virus.

La Figura 15 muestra los niveles de NK en  $10^3/\mu\text{L}$  tras la administración de la segunda dosis de la vacuna. Se observó un leve incremento independiente de la edad, género, tipo de tumor y terapia antineoplásica administrada, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ( $p=0.109$ ).

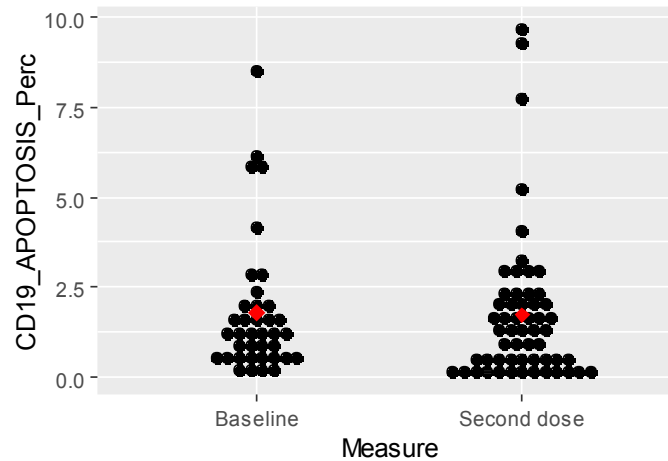


**Figura 15. Número total de CD3+CD56+ NK antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

#### 5.10 Apoptosis del número de linfocitos B (CD19+) y linfocitos T CD3+CD4+, CD3+CD8+, NKT y NK

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso por el cual las células se autodestruyen sin desencadenar reacciones de inflamación ni dejar cicatrices en los tejidos. Se considera una muerte natural fisiológica, resultado de un mecanismo de eliminación de células no deseadas, dañadas o desconocidas y que desempeña un papel protector frente a posibles enfermedades. Se ha analizado el fenómeno de apoptosis celular en las poblaciones estudiadas.

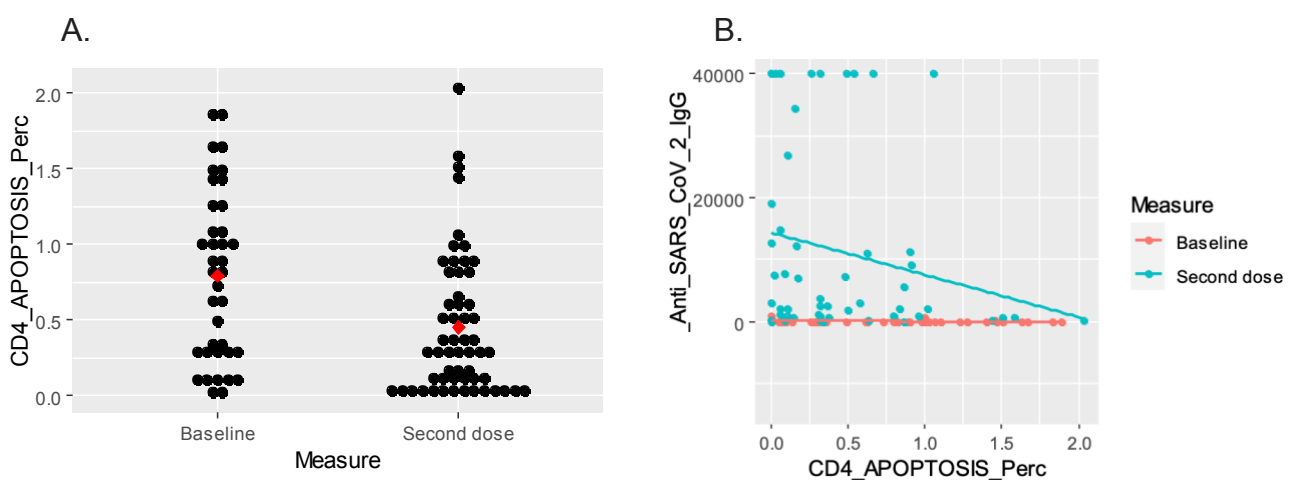
La Figura 16 muestra el porcentaje de apoptosis de los linfocitos B (CD19+) tras la segunda dosis de vacunación. Observamos una tendencia decreciente independiente a la edad, sexo, tumor y terapia. Sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa ( $p=0.5828$ ).



$t = 0.18607$ ,  $df = 83.759$ ,  $p\text{-value} = 0.8528$

**Figura 16. Porcentaje de apoptosis celular de linfocitos B (CD19+) antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

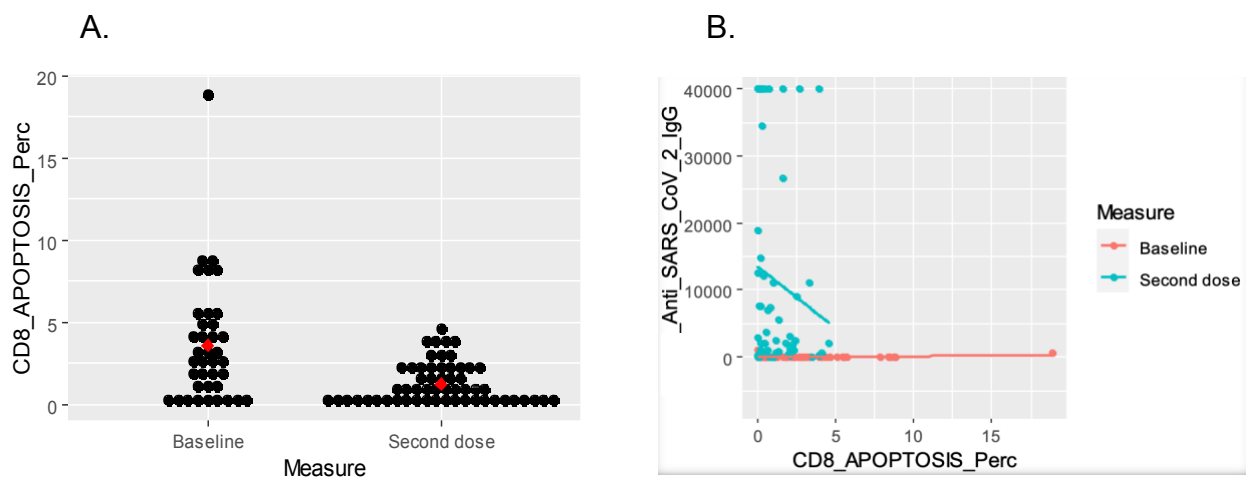
La Figura 17 A muestra el porcentaje de apoptosis celular de los linfocitos T helper (CD3+CD4+) tras la administración de la segunda dosis. Se observó un descenso (0,57 veces) independiente a la edad, sexo, tumor y terapia recibida. En la Figura 17 B se observa que este descenso presentó una correlación negativa ( $p=0.0029$ ) con el incremento de la inmunidad humoral.



$t = 3.0878$ ,  $df = 68.95$ ,  $p\text{-value} = 0.002904$

**Figura 17. Porcentaje de apoptosis celular de linfocitos T CD3+CD4+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

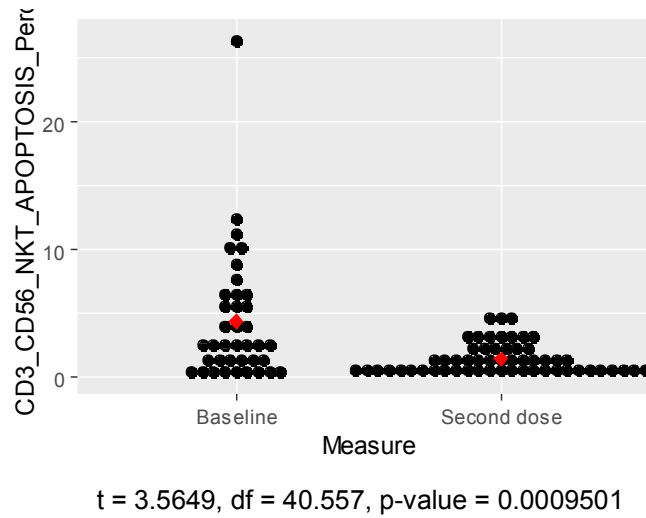
La Figura 18 A muestra el porcentaje de apoptosis celular de los linfocitos T citotóxicos (CD3+CD8+) después de la administración de la segunda dosis. Se observó un descenso (0,34 veces) independiente a la edad, sexo y tipo de tumor, pero dependiente de la terapia recibida. En la Figura 18 B se observa que este descenso presentó una correlación negativa ( $p=0.001$ ) con el incremento de la inmunidad humoral.



$$t = 3.7963, df = 42.918, p\text{-value} = 0.0004564$$

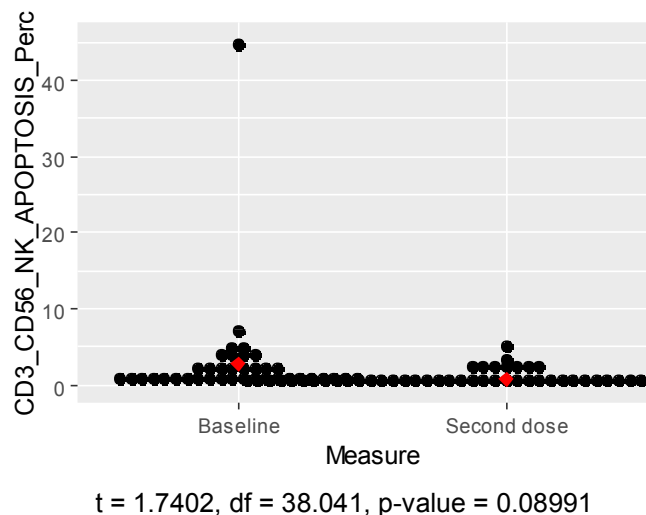
**Figura 18. Porcentaje de apoptosis celular de linfocitos T CD3+CD8+ antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

La Figura 19 muestra el porcentaje de apoptosis de las células NKT tras la administración de la segunda dosis. Se observó un descenso (0,32 veces) independiente a la edad, sexo, tipo de tumor y terapia recibida ( $p=0.001$ ).



**Figura 19. Porcentaje de apoptosis celular de las células NKT antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

La Figura 20 muestra el porcentaje de apoptosis de las células NK tras recibir la segunda dosis de vacunación. Se observó un descenso (0,27 veces) independiente a la edad, sexo, tumor y terapia recibida, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (p=0.0899).



**Figura 20. Porcentaje de apoptosis celular de las células NK antes (basal) y después de la segunda dosis de la vacuna.**

## 6. **DISCUSIÓN**

La pandemia de la COVID-19 ha tenido un gran impacto global, afectando significativamente a los pacientes con cáncer y su atención médica. El desarrollo de las vacunas frente a esta enfermedad ha sido de vital importancia en la especialidad oncológica. Antecedentes previos en sujetos con cáncer tratados con quimioterapia que recibieron la vacuna contra la influenza han mostrado que estos pacientes a pesar de estar inmunodeprimidos podrían generar una respuesta serológica positiva (65), sin embargo, se desconoce la inmunogenicidad de las vacunas contra la COVID-19 en estos pacientes. El principal motivo de la carencia de esta información se debe a que los ensayos clínicos generados para estudiar la eficacia y seguridad de las vacunas anti-COVID-19 ha sido efectuada en personas adultas sanas y los pacientes oncológicos en tratamiento activo no han sido incluidos como cohortes de estudios, como en el ensayo de Ruiz-Galiana J et al. (65).

El objetivo principal de este estudio fue valorar la eficacia y respuesta inmunitaria a la segunda dosis frente a la COVID-19, para poder conocer el estado inmunológico del paciente oncológico para tomar medidas clínicas y sociales que protejan a esta población de contagios contra el SARS-CoV-2 y compliquen la vida del paciente. Los pacientes fueron recogidos de forma prospectiva en un periodo de cuatro meses desde el inicio del estudio.

Se observó en este estudio que la producción de anticuerpos IgG frente al virus SARS-CoV-2 fue variable e independiente de la edad, sexo, tipo de cáncer y tratamiento. Nuestros resultados fueron similares a los de Souan L. et al (66), estos autores han reclutado a 134 individuos con cáncer. Los pacientes mostraron una mayor tasa de seroconversión independientemente de la terapia. Sin embargo, nuestros resultados contrastan con los reportados por Koller A et. al (67). Estos autores presentaron el caso de un paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia antes de la vacunación con ARNm, el cual desarrolló aumentos mínimos de anticuerpos Ig G específicos contra el dominio de unión al receptor en la proteína S.

En este estudio, ningún paciente presentó síntomas severos tras la segunda dosis de vacunación, tampoco requirió de atención domiciliaria ni hospitalización. Además, ningún sujeto falleció durante la investigación. La sintomatología más frecuente fue dolor en el sitio de inyección, acompañado de astenia, malestar general y cefalea. El tiempo de dichos síntomas fue de uno a tres días de duración en su mayoría. Estos resultados coinciden con un estudio de Martínez-Roa AC et al. (68), estos autores han reclutado 101 pacientes, 46 de los cuales (44,56%) presentaron síntomas en las primeras 24 horas con una duración corta y breve.

Se detectó que 15 pacientes (26,79%) presentaron niveles bajos (<1000 UA/ml) de anticuerpos IgG basal anti-SARS-CoV-2 y 4 pacientes (7,14%) no desarrollaron inmunidad frente a la vacuna después de la administración de la segunda dosis. Los 37 (%) restantes, desarrollaron niveles elevados de anti-IgG (> 1000 UA/ml). Hemos comprobado que ni la edad, sexo, tipo de tumor o terapia antineoplásica recibida en nuestra cohorte ha interferido en el desarrollo de la inmunidad humoral. La evidencia suficiente para avalar la vacunación en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor está en consonancia con los resultados obtenidos por otros autores (68). Un estudio de Guiomar R et al. Con un n=132, de los cuales 114 pertenecían al grupo de vacunados y parcialmente vacunados y 18 al grupo con infección previa, coincide con nuestros resultados (69). Los sujetos con IgG específica basal mostraron un aumento de anticuerpos significativo. Esto podría sugerir que la vacuna no estimula las células de memoria inducidas después de la estimulación natural infección, es decir, la vacuna sólo estimula la respuesta de las células de memoria inducida por sus propios antígenos (70, 71). Contrariamente, no observamos cambios significativos en el total de linfocitos B (CD19+) después de la vacunación. Similares resultados han sido reportados por Shroff RT et al. (72), en el cual compararon las respuestas inmunitarias en pacientes con tumores sólidos (n=53) en tratamiento con terapia anticancerígena citotóxica activa con una cohorte de control (n=50) como un estudio observacional. Cuantificaron los linfocitos B (CD19) y observaron un aumento en el total que no fue estadísticamente significativo tras la administración de la vacuna. Ellos también informan que las respuestas humorales máximas se alcanzaron entre 3 y 4 semanas después de la segunda dosis de vacunas de ARN

mensajero, después de lo cual los niveles de anticuerpos disminuyeron progresivamente a 120-180 días post-vacunación (72).

La mayoría de los parámetros del hemograma realizado según la práctica clínica estándar no presentaron cambios por la vacunación anti-COVID-19. Sin embargo, el nivel de eosinófilos aumentó tras la administración de la segunda dosis. Las propiedades y funciones esenciales de los eosinófilos permanecen poco entendida. Rosemberg HF et al. (73), en un trabajo de revisión, menciona que las afecciones asociadas a eosinófilos se han diagnosticado erróneamente como COVID-19. Los pacientes con trastornos preexistentes asociados a eosinófilos (asma, trastornos gastrointestinales eosinofílicos) no parecen presentar un mayor riesgo de enfermedad grave y curiosamente, varios sugieren que el diagnóstico de asma puede estar asociado a cierto grado de protección y la presencia de ciertos alérgenos provoca una disminución de la replicación del virus, por lo tanto, sería una respuesta positiva frente a la vacunación anti-COVID-19 (74).

Para una protección sostenida contra enfermedades virales, es necesario establecer respuestas de linfocitos T. De las poblaciones linfocitarias estudiadas sólo los linfocitos CD3+CD8+ mostraron un incremento de significancia estadística. Estas células cumplen una función protectora frente a la enfermedad aguda por la COVID-19, mejorando así la supervivencia (75). En un estudio de Hu C et al. (76) en el que evidenciaron mecanismos potenciales de inmunidad celular frente al SARS-CoV-2, identificaron respuestas específicas de linfocitos T citotóxicos en más del 75% de los pacientes. Estas células citotóxicas permanecen actuando en los tejidos en un periodo mínimo de dos meses (75). Los linfocitos CD3+CD4+ (linfocitos helper) y las células NK, NKT aumentaron, pero sin significancia estadística. Estos resultados se apoyan con los de Meckiff BJ et al. (77), los cuales presentaron un análisis transcriptómico unicelular de >100.000 linfocitos T citotóxicos reactivos al antígeno vírico de 40 pacientes y observaron un aumento de la proporción de las células citotóxicas que respondían al SARS-CoV-2 y de la proporción de las células T reguladoras reactivas al SARS-CoV-2. De igual modo, McCafferty S et al. (78) demostraron en su trabajo que administrando 1 µg de una vacuna de ARN auto

amplificante de antígeno dual, que codifica tanto el antígeno S-RBD como el N, provocaba títulos de anticuerpos neutralizantes altos. Evidenciaron que la expansión de células T CD3+CD4+ y CD3+CD8+ específicas de S y N puede proporcionar una mejor protección contra las variantes que muestran la proteína Spike.

En este estudio se observó una disminución significativa de la apoptosis en todas las poblaciones celulares analizadas luego del suministro de la segunda dosis de la vacuna anti-COVID-19. En este sentido, la vacuna anti-SARS-CoV2 actuaría sobre el sistema inmunitario tratando de evitar una disminución significativa del número de linfocitos T inhibiendo el proceso de muerte celular (79). Estos resultados contrastan con los reportados por Zhao J et al. (80), los cuales realizaron un ensayo clínico prospectivo multicéntrico (n=96) para evaluar la durabilidad a largo plazo de anticuerpos neutralizantes. Observaron que la muerte celular inducida por activación y los genes relacionados con la apoptosis se elevaron significativamente tras la vacunación en todos los subtipos de células T (CD3+CD4+, CD3+CD8+ y NK).

Se han llevado a cabo diversas investigaciones sobre los posibles resultados de una vacunación masiva contra la COVID-19. En el peor escenario, se estimó una eficacia vacunal del 50% con tres años de protección, pero en el mejor escenario, solo se estimó un 95% de eficacia y 45 semanas de protección. Estas circunstancias pueden afectar significativamente la economía y la salud en una variedad de naciones (81).

Aunque la vacuna no protege completamente contra la infección, se ha demostrado que reduce significativamente su intensidad. Además, la reinfección es menos efectiva a los 12 meses en sujetos con inmunidad híbrida que en sujetos con solo inmunidad post-vacuna (82-84). Se ha establecido que la población vulnerable, donde se incluye los pacientes con cáncer sólidos en tratamiento activo, reciba dosis recuerdo anualmente de la vacuna anti-SARS-CoV-2. Gracias al desarrollo de las vacunas que incluyen ARNm que codifica la proteína Spike (S) del SARS-CoV-2 y su aprobación por la FDA el mundo ha regresado a su vida normal (85).

Este proyecto presentó algunas limitaciones que mencionamos a continuación. En primer lugar, el estudio fue realizado en un único centro. Segundo, la vacunación fue realizada de forma masiva dada las circunstancias de riesgo, esto ocasionó la imposibilidad de toma de muestras basales y tras de la primera dosis. En consecuencia, solo se pudo obtener muestras basales y post-vacunación de 56 pacientes oncológicos en tratamiento activo.

## **7. CONCLUSIONES**

1. Los pacientes oncológicos en tratamiento activo presentan un desarrollo de inmunidad humoral variable (anticuerpos IgG específicos) dos meses después de la segunda dosis de la vacuna con ARNm frente al SARS-CoV-2. Cuatro pacientes no desarrollaron inmunidad, que fue independiente de la terapia administrada.
2. No se observan variaciones en el número de células productoras de anticuerpos (linfocitos B CD19+).
3. Encontramos un incremento estadísticamente significativo en el número de eosinófilos tras la vacunación con ARNm frente al SARS-CoV-2 con respecto al recuento de la toma basal. Este incremento se correlaciona positivamente con el incremento de anticuerpos.
4. No observamos ningún cambio en la respuesta celular de leucocitos, neutrófilos, monocitos, basófilos, trombocitos y hemoglobina tras la segunda dosis de vacunación.
5. Observamos un cambio en las subpoblaciones linfocitarias con un incremento de los linfocitos T citotóxicos (CD3+CD8+) tras la segunda dosis. Los otros tipos de poblaciones linfocitarias (linfocitos T reguladores y células NK y NKT) no varían de manera estadísticamente significativa.
6. Se observa una disminución de la apoptosis celular en todas las poblaciones linfocitarias que se han estudiado (linfocitos T reguladores, linfocitos T citotóxicos, células NK y NKT).



## 9. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Zapatero Gaviria A, Barba Martin R. ¿Qué sabemos del origen del COVID-19 tres años después? [What do we know about the origin of COVID-19 three years later?]. Rev Clin Esp. 2023 Apr;223(4):240-243. Spanish.
2. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: basic concepts, origin, and treatment advances. Gac Med Mex. 2021;157(1):84-89. English.
3. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. Pulmonology. 2021 Sep-Oct;27(5):423-437.
4. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544.
6. Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, Baker S, Kellam P, Cotten M. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. Virus Evol. 2018 Dec 15;4(2):vey035.
7. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016 Aug;14(8):523-34.
8. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res. 2011;81:85-164.
9. Ivanov KA, Ziebuhr J. Human coronavirus 229E nonstructural protein 13: characterization of duplex-unwinding, nucleoside triphosphatase, and RNA 5'-triphosphatase activities. J Virol. 2004 Jul;78(14):7833-8.
10. Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, Denison MR. Identification and characterization of severe acute respiratory syndrome coronavirus replicase proteins. J Virol. 2004 Sep;78(18):9977-86
11. Decroly E, Imbert I, Coutard B, Bouvet M, Selisko B, Alvarez K, Gorbalenya AE, Snijder EJ, Canard B. Coronavirus nonstructural protein 16 is a cap-0



- binding enzyme possessing (nucleoside-2'O)-methyltransferase activity. *J Virol.* 2008 Aug;82(16):8071-84.
12. Fernández-Pérez GC, Oñate Miranda M, Fernández-Rodríguez P, Velasco Casares M, Corral de la Calle M, Franco López Á, Díez Blanco M, Cuchat JMO. SARS-CoV-2: what it is, how it acts, and how it manifests in imaging studies. *Radiologia (Engl Ed).* 2021 Mar-Apr;63(2):115-126. English, Spanish.
  13. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2441-2448.
  14. García-Hernández R, Espigares-López MI, Miralles-Aguilar F, Gámiz-Sánchez R, Arroyo Fernández FJ, Pernia Romero A, Torres LM, Calderón Seoane E; en nombre del GRUPO DE INVESTIGACIÓN CONVEHY®. Immunomodulation using CONVEHY® for COVID-19: from the storm to the cytokine anticyclone. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed).* 2021 Feb;68(2):107-112. English, Spanish.
  15. Hasan A, Paray BA, Hussain A, Qadir FA, Attar F, Aziz FM, Sharifi M, Derakhshankhah H, Rasti B, Mehrabi M, Shahpasand K, Saboury AA, Falahati M. A review on the cleavage priming of the spike protein on coronavirus by angiotensin-converting enzyme-2 and furin. *J Biomol Struct Dyn.* 2021 May;39(8):3025-3033.
  16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8..02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
  17. Hussain S, Pan J, Chen Y, Yang Y, Xu J, Peng Y, Wu Y, Li Z, Zhu Y, Tien P, Guo D. Identification of novel subgenomic RNAs and noncanonical transcription initiation signals of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2005 May;79(9):5288-95.



18. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, de Jesus AA, Tariq Z, Picarsic J, Schiffrin EJ, Foell D, Grom AA, Ammann S, Ehl S, Hoshino T, Goldbach-Mansky R, Gabay C, Canna SW. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood*. 2018 Mar 29;131(13):1442-1455.
19. Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem*. 2004 Jan 30;279(5):3197-201.
20. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4.
21. Prabakaran P, Gan J, Feng Y, Zhu Z, Choudhry V, Xiao X, Ji X, Dimitrov DS. Structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor-binding domain complexed with neutralizing antibody. *J Biol Chem*. 2006 Jun 9;281(23):15829-36.
22. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 May 26;117(21):11727-11734.
23. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022 Jan;23(1):3-20.
24. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758.
25. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202.
26. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707-708.



27. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1846-1848.
28. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jul;56(1):15-27.
29. Clinical characteristics of COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citado 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/clinical>
30. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1967-76.
31. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 25; 10:587269.
32. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605.
33. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
34. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Aug;58(5):297-310.



35. Jamwal VL, Kumar N, Bhat R, Jamwal PS, Singh K, Dogra S, Kulkarni A, Bhadra B, Shukla MR, Saran S, Dasgupta S, Vishwakarma RA, Gandhi SG. Optimization and validation of RT-LAMP assay for diagnosis of SARS-CoV2 including the globally dominant Delta variant. *Virology*. 2021 Aug 30;18(1):178.
36. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: *Radiology* Scientific Expert Review Panel. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E106-E112.
37. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-*Radiology* Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E113-E114.
38. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72-E78.
39. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, Shete S, Hsu CY, Desai A, de Lima Lopes G Jr, Grivas P, Painter CA, Peters S, Thompson MA, Bakouny Z, Batist G, Bekaii-Saab T, Bilen MA, Bouganim N, Larroya MB, Castellano D, Del Prete SA, Doroshow DB, Egan PC, Elkrief A, Farmakiotis D, Flora D, Galsky MD, Glover MJ, Griffiths EA, Gulati AP, Gupta S, Hafez N, Halfdanarson TR, Hawley JE, Hsu E, Kasi A, Khaki AR, Lemmon CA, Lewis C, Logan B, Masters T, McKay RR, Mesa RA, Morgans AK, Mulcahy MF, Panagiotou OA, Peddi P, Pennell NA, Reynolds K, Rosen LR, Rosovsky R, Salazar M, Schmidt A, Shah SA, Shaya JA, Steinharter J, Stockerl-Goldstein KE, Subbiah S, Vinh DC, Wehbe FH, Weissmann LB, Wu JT, Wulff-Burchfield E, Xie Z, Yeh A, Yu PP, Zhou AY, Zubiri L, Mishra S, Lyman GH, Rini BI, Warner JL; COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 20;395(10241):1907-1918.
40. Garde-Noguera, J.; Fernández-Murga, M.L.; Giner-Bosch, V.; Domínguez-Márquez, V.; Sánchez, J.G.; Soler-Cataluña, J.J.; López Chuliá, F.; Honrubia, B.; Piera, N.; Llombart-Cussac, A. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Patients



- with Cancer: Retrospective and Transversal Studies in Spanish Population. *Cancers* 2020, 12, 3513. <https://doi.org/10.3390/cancers12123513>
41. EMA COVID-19 Vaccine AstraZeneca. 2021  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-astrazeneca>
42. <https://theconversation.com/vacunas-de-nueva-generacion-contra-covid-19-para-un-final-de-pelicula-192109>
43. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines/covid-19-vaccines-key-facts>
44. Weber DJ, Rutala WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003 Nov;23(4):605-34, v-vi.
45. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2022/vacunas-covid-seguras-inhibidores-de-puntos-de-control-inmunitario>
46. Villar-Álvarez F, Martínez-García MÁ, Jiménez D, Fariñas-Guerrero F, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R, López-Campos JL, Blanco-Aparicio M, Royo-Crespo Í, García-Ortega A, Trilla-García A, Trujillo-Reyes JC, Fernández-Prada M, Díaz-Pérez D, Laporta-Hernández R, Valenzuela C, Menéndez R, de la Rosa-Carrillo D. Recomendaciones SEPAR sobre la vacuna COVID-19 en las enfermedades respiratorias [SEPAR Recommendations for COVID-19 Vaccination in Patients With Respiratory Diseases]. *Open Respir Arch.* 2021 Mar 22;3(2):100097. Spanish.
47. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>
48. <https://facme.es/wp-content/uploads/2020/12/20201229-FAC-Pacientes-ale%CC%81rgicos-recomendaciones-de-vacunacio%CC%81n-frente-a-COVID-19.pdf>
49. <https://afectadoscancerdepulmon.com/informacion-sobre-la-campana-de-vacunacion-frente-al-coronavirus-en-pacientes-con-cancer-posicionamiento-y-recomendaciones-de-la-sociedad-espanola-de-oncologia-medica-seom/>
50. <https://isanidad.com/177045/seom-recomendaciones-sobre-la-vacunacion-en-pacientes-con-cancer/>



51. Coutiño-Rodríguez EMDR. [Sistema inmune innato e infección por SARS-CoV-2. Revisión sistemática]. *Rev Alerg Mex.* 2023 Sep;70(4):129-145. Spanish.
52. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19 [Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19]. *Medicine (Madr).* 2021 May;13(33):1917-1931. Spanish.
53. Egri N, Juan M. Immunology in COVID-19; more than diagnosis of infection or the basis of vaccination. *Med Clin (Barc).* 2022 Apr 8;158(7):324-326. English, Spanish.
54. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2): S33-40.
55. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374.
56. <https://www.labclinics.com/202/06/29/tormenta-de-citoquinas-en-enfermedad-de-covid-19/>
57. Faraj SS, Jalal PJ. IL1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  cytokines cooperate to modulate a complicated medical condition among COVID-19 patients: case-control study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023 Apr 26;85(6):2291-2297.
58. Dempsey PW, Vaidya SA, Cheng G. The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cell Mol Life Sci.* 2003 Dec;60(12):2604-21.
59. Maciola AK, La Raja M, Pacenti M, Salata C, De Silvestro G, Rosato A, Pasqual G. Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Recovered COVID-19 Patients Are Variable and Correlate with Disease Severity and Receptor-Binding Domain Recognition. *Front Immunol.* 2022 Jan 31; 13:830710.
60. Li Z, Xiang T, Liang B, Deng H, Wang H, Feng X, Quan X, Wang X, Li S, Lu S, Yang X, Wang B, Zelinskyy G, Trilling M, Sutter K, Lu M, Dittmer U, Yang D, Zheng X, Liu J. Characterization of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immune Responses Induced by Inactivated COVID-19 Vaccines in a Real-World Setting. *Front Immunol* 2021; 12:802858.



61. Sallusto F, Geginat J, Lanzavecchia A. Central memory, and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol* 2004; 22:745-63
62. Parra-Ortega I, Salceda-Rangel KS, Nájera-Martínez N, López-Martínez B, Ortiz-Navarrete V, Olvera-Gómez I. Determinación y cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T y células natural killer en sangre periférica de individuos sanos por citometría de flujo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(2):66-78. English.
63. Wang M, Chang W, Zhang L, Zhang Y. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2022 Sep 21;18(15):5827-5848.
64. Mackay CR. Homing of naive, memory and effector lymphocytes. *Curr Opin Immunol*. 1993 Jun;5(3):423-7.
65. Ruiz-Galiana J, Cantón R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, Hernández-Sampelayo T, Martín-Delgado MC, Martín Sánchez FJ, Martínez-Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez-Artalejo FJ, Bouza E. Vacunación anti-COVID-19: La realidad tras los ensayos clínicos [COVID-19 vaccination: the reality after clinical trials]. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Oct;34(5):408-418. Spanish.
66. Souan L, Abdel-Razeq H, Nashwan S, Al Badr S, Alrabi K, Sughayer MA. COVID-19 Antibody Seroconversion in Cancer Patients: Impact of Therapy Cessation-A Single-Center Study. *Vaccines (Basel)*. 2023 oct 30;11(11):1659.
67. Koller A, Szebeni J. Covid-19 vaccines elicit effective IgG responses in an elderly thymus cancer patient with chemotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2188035.
68. Martínez-Roa AC, Labra-Rubio L, Landeros-Navarro IY. Incidencia de efectos adversos de la vacuna contra COVID-19 Pfizer/BioNTech: estudio de cohorte retrospectivo [Adverse effect incidence of Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine: Retrospective cohort study]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023 Sep 18;61(Suppl 2): S114-S119. Spanish. PMID: 38011518; PMCID: PMC10761190.



69. Guiomar R, Santos AJ, Melo AM, Costa I, Matos R, Rodrigues AP, Kislaya I, Silva AS, Roque C, Nunes C, Aguiar J, Graça F, Silva Graça A, Machado A. Monitoring of SARS-CoV-2 Specific Antibodies after Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2022 Jan 20;10(2):154.
70. Egri N, Juan M. Immunology in COVID-19; more than diagnosis of infection or the basis of vaccination. *Med Clin (Barc)*. 2022 Apr 8;158(7):324-326. English, Spanish.
71. Cajamarca-Baron J, Guavita-Navarro D, Buitrago-Bohorquez J, Gallego-Cardona L, Navas A, Cubides H, Arredondo AM, Escobar A, Rojas-Villarraga A. SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión [SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with some Degree of Immunosuppression]. *Reumatol Clin*. 2021 Aug-Sep;17(7):408-419. Spanish.
72. Shroff RT, Chalasani P, Wei R, Pennington D, Quirk G, Schoenle MV, Peyton KL, Uhrlaub JL, Ripperger TJ, Jergović M, Dalgai S, Wolf A, Whitmer R, Hammad H, Carrier A, Scott AJ, Nikolich-Žugich J, Worobey M, Sprissler R, Dake M, LaFleur BJ, Bhattacharya D. Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in Patients with Solid Tumors on Active, Immunosuppressive Cancer Therapy. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Aug 25:2021.05.13.21257129.
73. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Semin Immunopathol*. 2021 Jun;43(3):383-392.
74. Samarasinghe AE, Melo RC, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, Lee JJ, Hurwitz JL, Thomas PG, McCullers JA. Eosinophils Promote Antiviral Immunity in Mice Infected with Influenza A Virus. *J Immunol*. 2017 Apr 15;198(8):3214-3226.
75. Adam L, Rosenbaum P, Quentric P, Parizot C, Bonduelle O, Guillou N, Corneau A, Dorgham K, Miyara M, Luyt CE, Guihot A, Gorochov G, Combadière C, Combadière B. CD8+PD-L1+CXCR3+ polyfunctional T cell abundances are associated with survival in critical SARS-CoV-2-infected patients. *JCI Insight*. 2021 Sep 22;6(18): e151571.
76. Hu C, Shen M, Han X, Chen Q, Li L, Chen S, Zhang J, Gao F, Wang W, Wang Y, Li T, Li S, Huang J, Wang J, Zhu J, Chen D, Wu Q, Tao K, Pang D, Jin A. Identification of cross-reactive CD8<sup>+</sup> T cell receptors with high functional avidity



- to a SARS-CoV-2 immunodominant epitope and its natural mutant variants. *Genes Dis.* 2022 Jan;9(1):216-229.
77. Meckiff BJ, Ramírez-Suástegui C, Fajardo V, Chee SJ, Kusnadi A, Simon H, Eschweiler S, Grifoni A, Pelosi E, Weiskopf D, Sette A, Ay F, Seumois G, Ottensmeier CH, Vijayanand P. Imbalance of Regulatory and Cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4<sup>+</sup> T Cells in COVID-19. *Cell.* 2020 Nov 25;183(5):1340-1353.e16
78. McCafferty S, Haque AKMA, Vandierendonck A, Weidensee B, Plovyt M, Stuchlíková M, François N, Valembois S, Heyndrickx L, Michiels J, Ariën KK, Vandekerckhove L, Abdelnabi R, Foo CS, Neyts J, Sahu I, Sanders NN. A dual-antigen self-amplifying RNA SARS-CoV-2 vaccine induces potent humoral and cellular immune responses and protects against SARS-CoV-2 variants through T cell-mediated immunity. *Mol Ther.* 2022 Sep 7;30(9):2968-2983.
79. Majchrzak M, Poręba M. The roles of cellular protease interactions in viral infections and programmed cell death: a lesson learned from the SARS-CoV-2 outbreak and COVID-19 pandemic. *Pharmacol Rep.* 2022 Dec;74(6):1149-1165.
80. Zhao J, Zhang H, Jiang L, Cheng F, Li W, Wang Z, Liu H, Li S, Jiang Y, Li M, Li Y, Liu S, Fang M, Zhou X, Ye X, Zhao S, Zheng Y, Meng S. Increased antibody titers but induced T cell AICD and apoptosis response in COVID-19 convalescents by inactivated vaccine booster. *Microbiol Spectr.* 2024 Mar 5;12(3):e0243523.
81. Patenaude B, Ballreich J. Modeling the potential economic benefits of an oral SARS-CoV-2 vaccine during an outbreak of COVID-19. *BMC Public Health.* 2022 Sep 22;22(1):1792.
82. Jarlhelt I, Pérez-Alós L, Bayarri-Olmos R, Hansen CB, Petersen MS, Weihe P, Armenteros JJA, Madsen JR, Nielsen JPS, Hilsted LM, Iversen KK, Bundgaard H, Nielsen SD, Garred P. Distinguishing SARS-CoV-2 infection and vaccine responses up to 18 months post-infection using nucleocapsid protein and receptor-binding domain antibodies. *Microbiol Spectr.* 2023 Sep 22;11(5):e0179623.



83. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, Krause R, Ioannidis JPA. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity. *Environ Res.* 2022 Jun; 209:112911.
84. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, Selemón A, Whelan M, Premji Z, Issa H, Cheng B, Abu Raddad LJ, Buckeridge DL, Van Kerkhove MD, Piechotta V, Higdon MM, Wilder-Smith A, Bergeri I, Feikin DR, Arora RK, Patel MK, Subissi L. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis.* 2023 May;23(5):556-567.
85. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, McClung N, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Mbaeyi S, Romero JR, Talbot HK, Lee GM, Bell BP, Dooling K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Dec 18;69(50):1922-1924.

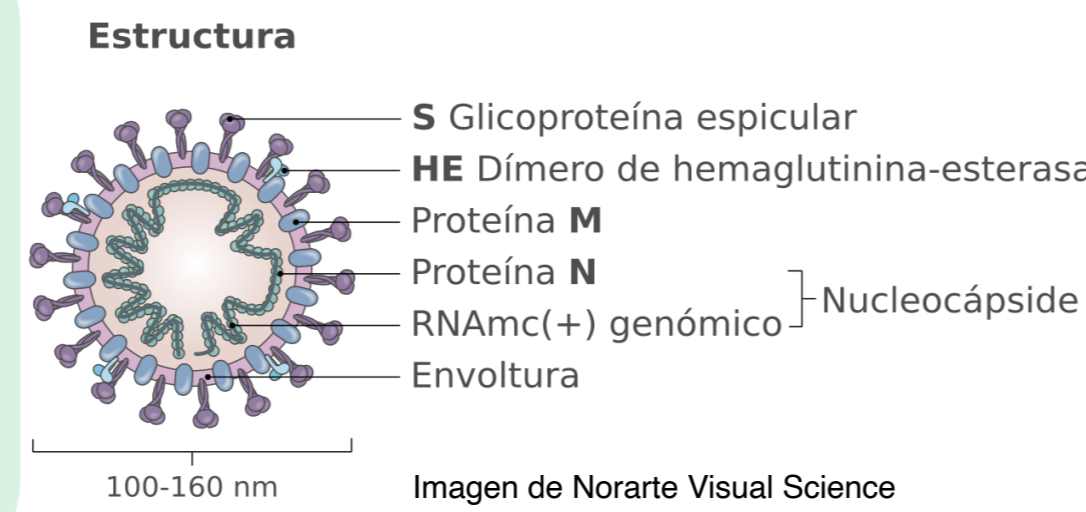
# Eficacia y respuesta inmunitaria de las vacunas ARNm contra el virus SARS-CoV-2 en pacientes oncológicos en tratamiento activo

Autora  
/ Carmen Gutiérrez García

Directores  
/ Antonio Llombart Cussac y Leonor Fernández Murga

## INTRODUCCIÓN

Con más de 90 millones de casos y 2 millones de muertes, la pandemia de COVID-19 ha interrumpido nuestras vidas de muchas maneras. Para los pacientes con cáncer, los efectos han sido aún más graves. El desarrollo de las vacunas con ARNm y su indicación en pacientes oncológicos proporciona un adecuado manejo para incrementar su supervivencia.



## HIPÓTESIS

Los pacientes oncológicos en tratamiento activo presentarían más riesgo de infecciones severas y menores tasas de anticuerpos generados tras la vacunación con ARNm frente a la COVID-19, por tener un sistema inmune comprometido.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se reclutó a 56 oncológicos en el hospital Arnau de Vilanova que han recibido la vacuna con ARNm contra la COVID-19. Muestras recogidas antes (basal) y después de la segunda dosis. Se analizó las poblaciones linfocitarias y se cuantificó el nivel anti IgG (ELISA) contra la proteína S. Se recogieron datos, bioquímicos, clínicos y demográficos. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student y Análisis de Varianza con niveles de confianza del 95%.

## OBJETIVOS

- Estudiar la eficacia y seguridad de la segunda dosis de la vacuna con ARNm en pacientes oncológicos con terapia antineoplásica activa, para establecer un protocolo de vacunación.
- Analizar los niveles de anticuerpos específicos IgG y la inmunidad humoral y celular adquirida tras la administración de la segunda dosis de la vacuna con ARNm anti-SARS-CoV-2 y correlacionar con los tratamientos antineoplásicos recibidos.
- Estudiar los efectos adversos y la sintomatología en pacientes oncológicos tras la segunda dosis de vacunación e identificar la tasa de complicaciones que puedan desarrollar tras la administración de la vacuna contra la COVID-19.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Confirmación histológica de cáncer.
- Enfermedad avanzada (estadio III o IV).

## RESULTADOS

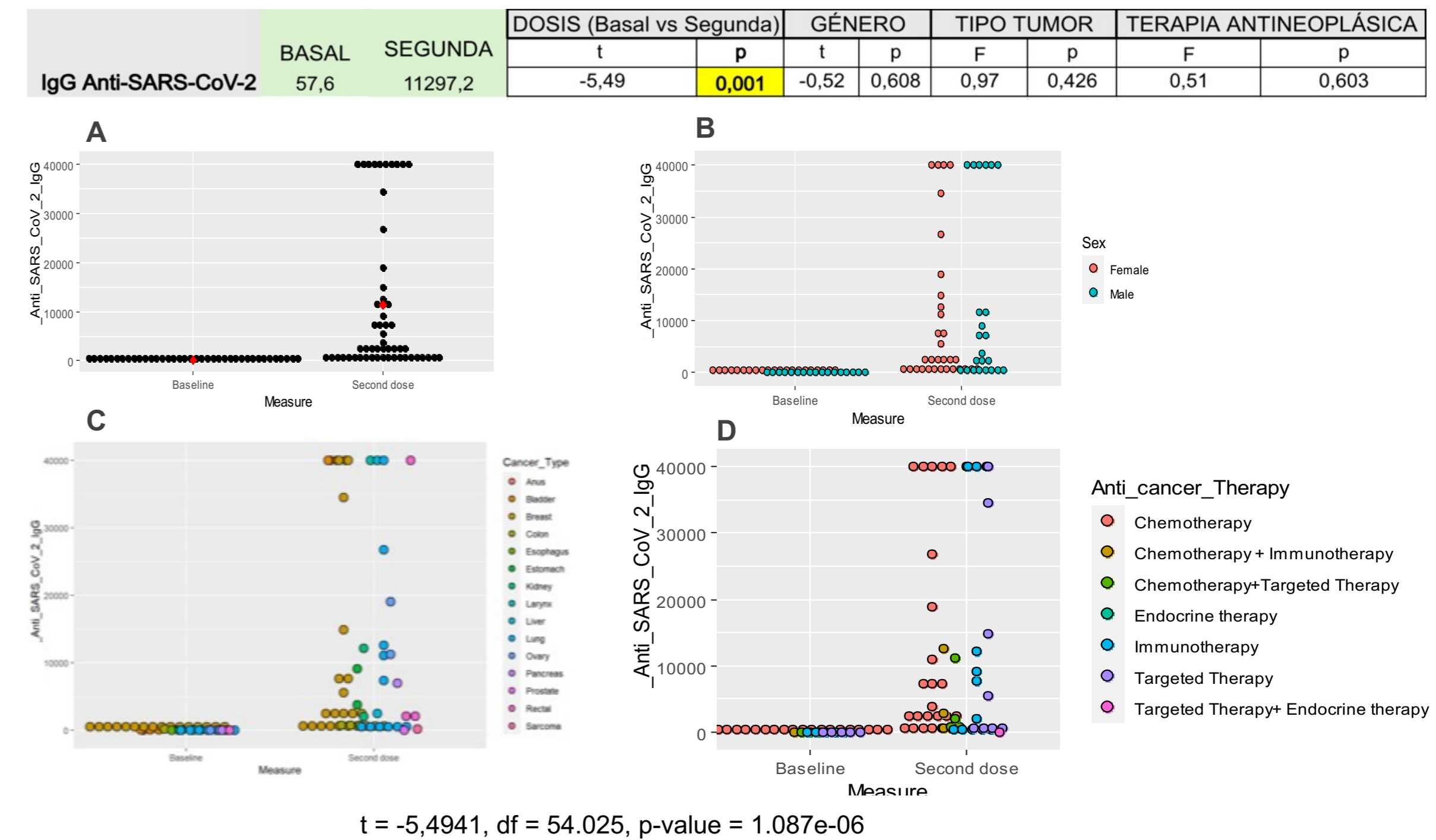
### CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Características clínicas de la población del estudio	
N	56
Edad, años, mediana	61(29-76)
<b>Sexo</b>	
Masculino	23 (41,1%)
Femenino	33 (58,9%)
<b>Tipo de cáncer</b>	
Mama	23 (41,1%)
Pulmón	11 (19,6%)
Colon/Recto	7 (12,5%)
Ovario	2 (3,6%)
Vejiga	3 (5,4%)
Riñón	2 (3,6%)
Estómago	2 (3,6%)
Hígado	2 (3,6%)
Laringe	1 (1,8%)
Pancreas	1 (1,8%)
Próstata	1 (1,8%)
Sarcoma	1 (1,8%)
<b>Tipo de terapia antineoplásica</b>	
Quimioterapia	25 (44,6%)
Inmunoterapia	14 (25%)
Terapia Dirigida	8 (14,3%)
Terapia Endocrina	1 (1,8%)
Quimioterapia+ Inmunoterapia	3 (5,4%)
Quimioterapia+Terapia Dirigida	4 (7,1%)
Terapia Dirigida+Terapia Endocrina	1 (1,8%)
<b>Vacuna Anti-SARS-CoV-2</b>	
Pfizer	22 (39%)
Moderna	34 (61%)

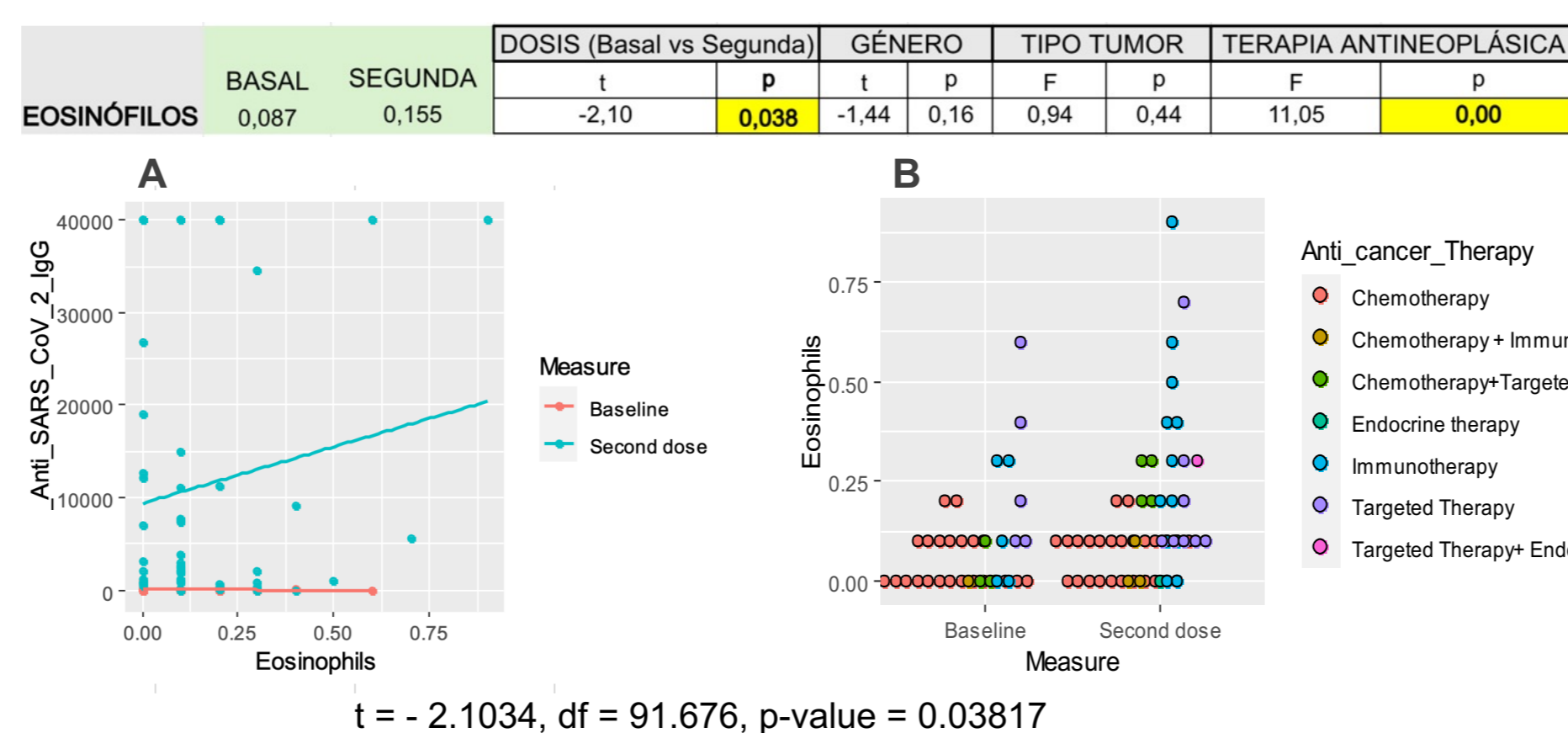
### SINTOMATOLOGÍA POST-VACUNACIÓN

Síntomas después de la vacuna	2ª dosis
Tos	1 (4,35%)
Fiebre	5 (21,7%)
Disnea	2 (8,7%)
Odinofagia	3 (13%)
Vómitos	0
Diarrea	0
Astenia	11 (47,8%)
Anosmia	4 (17,4%)
Dolor de cuerpo	11 (47,8%)
Cefalea	8 (34,8%)
Enrojecimiento en el sitio de inyección	2 (8,7%)
Dolor en el sitio de inyección	20 (87%)
Necesidad de reducir la actividad diaria	6 (26,1%)
Consulta médica	1 (4,35%)
Ingesta de medicamentos	8 (34,8%)
Hospitalización	0
<b>Duración de los síntomas</b>	
12-24h	8 (34,8%)
1-3 días	12 (52,2%)
> 3 días	1 (4,35%)

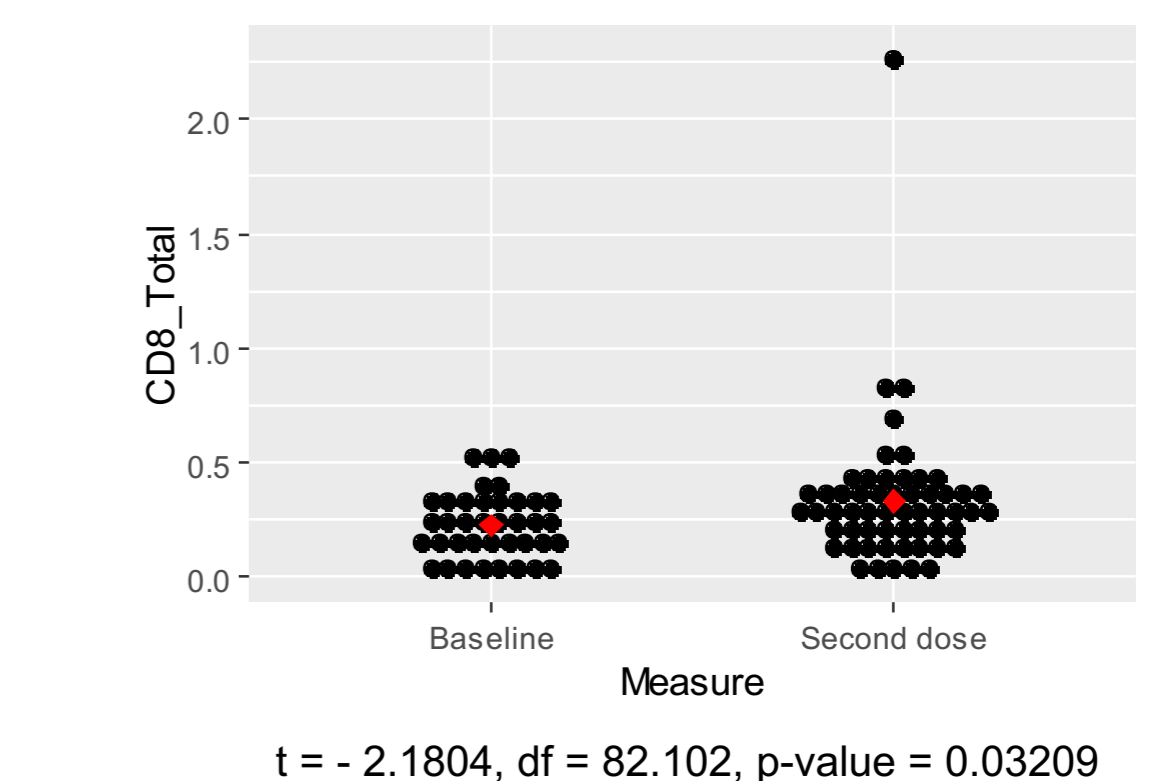
Nivel de IgG Anti-SARS-CoV-2 (AU/ml). A. Cuantificación de IgG. B. Niveles de IgG en cuanto al sexo. C. Niveles de IgG respecto al tipo de tumor. D. Niveles IgG según la terapia administrada.



A. Nivel de eosinófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) antes (basal) y después de la 2ª dosis de la vacuna. B. Nivel de eosinófilos según la terapia administrada.



Número total de linfocitos T CD3+CD8+ antes (basal) y después de la 2ª dosis de la vacuna



## CONCLUSIONES

- Los pacientes oncológicos en tratamiento activo presentan un desarrollo de inmunidad humoral variable (anticuerpos IgG específicos) dos meses después de la segunda dosis de la vacuna con ARNm frente al SARS-CoV-2. Cuatro pacientes no desarrollaron inmunidad, que fue independiente de la terapia administrada.
- No se observan variaciones en el número de células productoras de anticuerpos (linfocitos B CD19+).
- Encontramos un incremento estadísticamente significativo en el número de eosinófilos tras la vacunación con ARNm frente al SARS-CoV-2 con respecto al recuento de la toma basal. Este incremento se correlaciona positivamente con el incremento de anticuerpos.
- Observamos un cambio en las subpoblaciones linfocitarias con un incremento de los linfocitos T citotóxicos tras la segunda dosis. Los linfocitos T reguladores y células NK y NKT no varían de manera estadísticamente significativa.
- Se observa una disminución de la apoptosis en todas las poblaciones linfocitarias que se han estudiado (linfocitos T reguladores, linfocitos T citotóxicos, células NK y NKT).