

INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE VACUNADOS DE COVID-19

Autor: Luisa Fernanda Banguero Martínez

Tutor: Dr. D. Miguel Ángel Hernández Pérez

Departamento: Medicina interna, Dermatología y Psiquiatría.

Servicio: Neurología. Unidad de Esclerosis Múltiple

Hospital: Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

Grado en medicina

Convocatoria: Junio 2022

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, agradecer al Dr. Miguel Hernández por su paciencia durante todos estos meses porque ha sido mucha la que ha tenido conmigo, pero finalmente, ha dado sus frutos. También agradecerle que me haya ofrecido este tema tan interesante de actualidad que me ha permitido no solo repasar conceptos de inmunología sino, también a mantener actualizada sobre esta última pandemia.

Segundo agradecerle a la Dra. Rossana Abreu Rodríguez por guiarme igualmente a lo largo de este trabajo y cuya opinión y comentarios fueron claves y decisivos para la forma final de este trabajo. Muy agradecida por sus comentarios y aportaciones, de los cuales he aprendido mucho.

Tercero, agradecer a la enfermera Luisa Díaz García de la UEM, quien me acompañó en las primeras fases de este trabajo extrayendo la sangre de los pacientes. Una persona muy encantadora y de la que también aprendí mucho. De igual manera, a la facultativa de microbiología, la Dra. Magdalena Lara Pérez y el Dr. Jonathan Delgado Hernández por su ayuda y disposición a lo largo de este trabajo.

Finalmente, agradecer a los pacientes por aceptar participar en este estudio ya que, sin ellos, no hubiera sido posible; y a mi madre que siempre me preguntaba si ya lo había terminado y cuándo regresaría a casa. Bueno, la respuesta es pronto.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN	3
ABSTRACT.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Esclerosis Múltiple	7
1.1.1. Diagnóstico	7
1.1.2. Sintomatología.....	7
1.1.3. Tratamiento.....	8
1.2. SARS-CoV-2 y COVID-19	10
1.2.1. Características y Estructura del SARS-CoV-2.....	10
1.2.2. Mecanismos de Invasión y Transmisión del SARS-CoV-2	11
1.2.3. Epidemiología del COVID-19	11
1.2.4. Patogénesis de la COVID-19	12
1.2.5. Clínica de la COVID-19	13
1.2.6. Respuesta inmune frente a SARS-CoV-2	13
1.3. Vacunas contra el SARS-CoV-2	14
1.4. COVID-19, Vacunas y TME.....	15
2. HIPÓTESIS.....	16
3. OBJETIVOS.....	16
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
4.1. Diseño de estudio. Participantes. Criterios de inclusión y exclusión.	16
4.2. Ética.....	17
4.3. Procedimiento.....	17
4.4. Determinación analítica	18
4.5. Análisis estadístico	18
5. RESULTADOS.....	19
5.1. Datos clínicos-demográficos	19
5.2. Datos clínicos-terapéuticos.....	20
5.3. Datos analíticos	21
6. DISCUSIÓN	25
7. CONCLUSIONES	28
¿Qué he aprendido?.....	29
BIBLIOGRAFÍA	30
LEYENDA DE FIGURAS	32
FIGURAS Y TABLAS	33
ANEXOS	36

RESUMEN

Introducción y Objetivos: La esclerosis múltiple (EM), es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central. La mayoría de los tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) funcionan reduciendo la actividad del sistema inmunológico, disminuyendo la inflamación que impulsa la EM. Pero hacer esto también podría reducir la capacidad del sistema inmunológico para combatir el virus SARS-CoV-2 que causa la COVID-19. El tipo de TME con el que se ha tratado a un paciente con EM puede afectar la capacidad de las vacunas para proteger contra COVID-19. El objetivo de este estudio fue valorar la respuesta inmune humoral y celular en pacientes con EM y en terapia con TME para determinar si estos pacientes se inmunizan.

Métodos: Evaluamos los anticuerpos IgG frente a la nucleocápside y los anticuerpos neutralizantes frente al receptor antigénico RBS de la proteína *spike* de la subunidad S1 del SARS-CoV-2 para determinar la respuesta humoral. Para valorar la inmunidad celular, estudiamos el grado de estimulación de células T mediante la detección de interferón gamma, inducido por la presencia de la proteína S1 del virus.

Resultados: De 41 pacientes, el 97,56% [n=40] dieron negativo para los anticuerpos frente a la nucleocápside. El 60,98% [n=25] dieron positivo para los anticuerpos frente a la subunidad S1 de la proteína *spike*, el 39,02% [n=16] dieron negativo de los cuales el 50% [n=8] recibían tratamiento con rituximab, el 31,25% [n=5] con ocrelizumab y el 18,75% [n=3] con fingolimod. Se agruparon los tratamientos en tres grupos: grupo 1 [anti-CD20], grupo 2 [fingolimod] y grupo 3 [resto de tratamientos]; no se observan diferencias significativas en cuando la edad y el sexo. Cuando se comparan los grupos según el nivel de linfocitos antes de la vacunación $p=0.183$, no hay diferencias significativas. Se encuentran diferencias significativas cuando se comparan los grupos de tratamiento según el nivel de anticuerpos frente a la subunidad S1 $p=0.004$; siendo el grupo 3 los que presentan mayores niveles de anticuerpos.

En cuanto a la inmunidad celular, el 70,73% [n=29] de los pacientes dieron positivo. El 14,63% [n=6] dieron negativo. De estos, el 66,6% [n=4] estaban con fingolimod y el 33,3% [n=2] con rituximab.

Conclusiones: Los pacientes con EM y en terapia con TME se inmunizan tras la administración de la vacuna BNT162B2. Los pacientes que no desarrollan anticuerpos

contra la subunidad S1 de la proteína *spike* están en tratamiento con anti-CD20 y fingolimod.

Palabras claves

Esclerosis múltiple, COVID-19, inmunidad humoral, inmunidad celular, vacunas, inmunosupresores.

ABSTRACT

Aims and Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system. Most disease-modifying treatments (DMTs) work by reducing the activity of the immune system, decreasing the inflammation that drives MS. But doing this could also reduce the immune system's ability to fight the SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19. The type of MSD with which an MS patient has been treated may affect the ability of vaccines to protect against COVID-19. The objective of this study was to assess the humoral and cellular immune response in MS patients on MSD therapy to determine if these patients are immunized.

Methods: We assessed the IgG antibodies against the nucleocapsid and the neutralizing antibodies against the RBS antigenic receptor of the spike protein of the S1 subunit of SARS-CoV-2 to determine the humoral response. To assess cellular immunity, we studied the degree of stimulation of T cells by detecting interferon gamma, induced by the presence of the S1 protein of the virus.

Results: 41 patients were analysed, of which 97.56% [n=40] of the patients were negative for antibodies against the nucleocapsid. 60.98% [n=25] tested positive for antibodies against the S1 subunit of the spike protein. Of the patients who tested negative, 39.02% [n=16], 50% [n=8] were receiving treatment with rituximab, 31.25% [n=5] with ocrelizumab, and 18.75% [n=3] with fingolimod. Grouping the treatments into three groups: anti-CD 20, fingolimod and other treatments; no significant differences are observed when the groups are compared according to the level of lymphocytes before vaccination $p=0.18$. Significant differences are found when the treatment groups are compared according to the level of antibodies against the S1 subunit $p=0.004$; being those that are not in therapy with anti-CD20 or fingolimod the ones that present higher levels of antibodies.

Regarding cellular immunity, 70.73% [n=29] of the patients tested positive. 14.63% [n=6] tested negative. Of these, 66.6% [n=4] were on fingolimod and 33.3% [n=2] on rituximab.

Conclusions: Patients with MS and on DMTs therapy are immunized after administration of the BNT162B2 vaccine. Patients who do not develop antibodies against the S1 subunit of the spike protein are in treatment with anti-CD20 and fingolimod.

Keywords: Multiple Sclerosis, COVID-19, humoral immunity, cell-mediated immunity, vaccines, immunosuppressive drugs.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple (EM), es la principal enfermedad desmielinizante inflamatoria autoinmune crónica del sistema nervioso central, que afecta a los adultos jóvenes (la edad media de aparición del primer síntoma son los 29 años) y es la segunda causa de discapacidad neurológica en esta franja de edad, tras los traumatismos. En la EM la capa que rodea y aísla los nervios (mielina) del cerebro y de la médula espinal se ve afectada, impidiendo el funcionamiento normal de esas fibras nerviosas, por lo que el sistema inmune en los pacientes con EM adopta un comportamiento diferente. Afecta más a las mujeres (aproximadamente son mujeres dos de cada tres casos diagnosticados). Presenta una etiología compleja y multifactorial de interacciones genéticas y ambientales¹.

1.1.1. Diagnóstico

No hay una única prueba diagnóstica para la EM y este suele basarse en la presentación clínica apoyada por neuroimagen y análisis del líquido cefalorraquídeo, existencia de bandas oligoclonales y, en menor medida, por el estudio de potenciales evocados. Se han propuesto varios criterios diagnósticos, los más comúnmente utilizados son los criterios McDonald 2017. El concepto básico detrás de estos es la demostración de diseminación en el tiempo y espacio utilizando datos de resonancia magnética [RM]. El diagnóstico definitivo requiere de ≥ 2 ataques o brotes o evidencia clínica de una lesión con evidencia histórica de un ataque previo¹.

1.1.2. Sintomatología

Los síntomas varían dependiendo del área del sistema nervioso central afectada, el nivel de inflamación, desmielinización y neurodegeneración que se vaya ocasionando. Se describen 3 tipos: remitente-recurrente [RR], secundaria progresiva [SP] y primaria progresiva [PP]; en base a la evolución de los síntomas y la progresión de la discapacidad durante el transcurso de la enfermedad. La discapacidad de la enfermedad es cuantificada mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad [EDSS], donde 0 es una exploración neurológica normal y 10 sería muerte a causa de EM².

1.1.3. Tratamiento

La EM puede ser tratada con diversos fármacos con perfil inmunomodulador e inmunosupresor. Estos van dirigidos a alterar el funcionamiento del sistema inmune, modificando así el curso de la enfermedad. Algunos de los fármacos empleados en la EM son: Interferón beta [IFN β -1], acetato de glatirámico, teriflunomida, dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, rituximab, alemtuzumab y cladribina³.

- Los **interferones β -1^a y β -1^b** son los empleados para tratar y controlar la esclerosis múltiple. Incrementan la expresión de células antiinflamatorias y disminuyen la expresión de citoquinas proinflamatorias. Este tratamiento es efectivo para reducir los ataques en la forma remitente-recurrente y para ralentizar la progresión en la forma secundaria progresiva³.
- No se conoce con precisión el mecanismo de acción del **acetato de glatirámico**. La hipótesis sugiere que actúa como un péptido que mimetiza a la proteína base de la mielina, provocando un efecto inductor de los linfocitos T supresores, deficitarios en la EM, e inhibiendo el efecto de los antígenos antimielina del sistema nervioso central (SNC) al inhibir el efecto de los linfocitos T autorreactivos. Entre sus efectos adversos se encuentran: mayor incidencia de infección, bronquitis, influenza, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior³.
- **Teriflunomida** es el metabolito activo de la leflunomida con actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Ofrece moderada eficacia en prevenir recaídas y acumulación de lesiones en EM. Inhibe la síntesis de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima necesaria para la síntesis de pirimidinas, interfiriendo en el proceso de síntesis de ADN, necesario para la expansión clonal de los linfocitos autorreactivos. Presenta levemente mayor riesgo de infecciones como bronquitis, sinusitis o infecciones del tracto respiratorio superior³.
- El **dimetilfumarato** (DMT) es un antimodulador y antiinflamatorio. Se desconoce su mecanismo de acción en la EM, pero parece estar relacionado con la activación del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) o Nrf2, que da lugar a transcripción de genes de defensa frente al estrés oxidativo. Su efecto adverso más común es la linfopenia, que ocurre en el 37% de los pacientes³.

- **Fingolimod** es un modulador del receptor de esfingosin-1-fosfato. Es un profármaco que tras el metabolismo de la enzima esfingosina-quinasa se transforma en la forma activa, fingolimod-fosfato, que promueve la internalización del receptor esfingosin-1-fosfato en la célula y evita la salida de linfocitos activados de los nódulos linfáticos a la circulación sanguínea. Está indicado en pacientes con EM recidivante-remitente que no responden al tratamiento inicial o en pacientes *naive* de rápida evolución o elevada actividad inflamatoria³.
- **Natalizumab** está indicado en pacientes con EM remitente-recidivante que responden inadecuadamente o no toleran otras terapias. Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-integrina que previene la migración de los leucocitos (excepto neutrófilos) a través del endotelio al parénquima inflamado mediante su unión a la subunidad alfa-4 de las integrinas de superficie³.
- **Ocrelizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20, provocando una reducción en el conteo de linfocitos absolutos en alrededor el 25% de los pacientes³.
- **Rituximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico [murino/humano] dirigido contra el antígeno CD20 que se encuentra presente en los linfocitos pre-B, y B maduros. Provoca la destrucción de las células B a través de la citotoxicidad celular, la activación del complemento y la inducción de la apoptosis. Esta depleción modificaría el proceso patógeno de la EM al evitar que los linfocitos B cumplan su función como células presentadoras de antígeno. Entre los efectos secundarios frecuentes se encuentran hipogammaglobulinemia, neutropenia y agranulocitosis⁴.
- **Alemtuzumab** es un anticuerpo IgG1k monoclonal murino humanizado frente al antígeno humano CD52. Se desconoce su mecanismo de acción en la EM, pero podría estar mediada por una inmunomodulación relacionada con la destrucción y repoblación linfocitaria. Podría modificar las propiedades de ciertas poblaciones linfocitarias, incrementar el número de linfocitos Th de memoria y presentar efectos sobre las células del sistema inmune innato. Produce linfopenia generalizada con un efecto más prolongado en células. También hay mayor riesgo

de ciertas infecciones como: nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, infecciones herpéticas, influenza y bronquitis³.

- **Cladribina** inhibe la síntesis y regeneración de ADN. Actúa sobre ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos tanto normales como malignos, en las cuales hay elevada proporción de desoxicitidina-quinasa en relación con la desoxinucleotidasa. Atraviesa de forma pasiva la membrana celular para en el interior celular ser fosforilada, el cual se incorpora al ADN de las células en división alterando la síntesis de ADN. Se produce linfopenia durante la fase de depleción seguido con un regreso a niveles normales de linfocitos meses después. Se asocia con frecuencia a infecciones del tracto respiratorio superior³.

1.2. SARS-CoV-2 y COVID-19

El SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) es un agente vírico que pertenece a la familia de coronavirus, los cuales son virus ARN de cadena única y los agentes responsables de cuadros respiratorios, gastrointestinales, hepáticos y neurológicos en diferentes especies animales y en el ser humano ⁵.

La infección por el SARS-CoV-2 se identificó por primera vez en humanos en 2019 en Wuhan, provincia de Hubei [China], entrando en la clasificación de nueva enfermedad infecciosa emergente, suponiendo un reto para la salud pública a nivel mundial durante los últimos años⁶.

1.2.1. Características y Estructura del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 en su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de la nucleocápside y la proteína S de anclaje. En los ORF 1a/b (Open Reading Frame) se codifican las lipoproteínas pp1a y pp1b, que son separadas proteolíticamente generando a su vez 16 proteínas no estructurales que forman el complejo transcriptasa replicasa viral [Figura 1]⁷.

El resto del genoma codifica cuatro proteínas estructuras esenciales: glicoproteínas de superficie S, proteína de envoltura E, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside, necesarias para el ensamblaje y capacidad infecciosa del virus, así como diversas proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune [Figura 2]⁸.

1.2.2. Mecanismos de Invasión y Transmisión del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 invade las células humanas mediante la unión de la proteína S con el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II, localizado principalmente en células del pulmón, aunque también puede encontrarse en otros órganos. Una vez unido al receptor celular, se produce un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular; de ese modo, el SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped [Figura 3]⁹.

En cuanto a la transmisión, la hipótesis más aceptada es una transmisión inicial de animales a humanos; posteriormente, ha ocurrido una transmisión directa entre seres humanos. Esta se produce mediante pequeñas gotas al toser, hablar o respirar, por contacto directo, así como mediante aerosoles en habitaciones y espacios cerrados [Figura 4]¹⁰.

1.2.3. Epidemiología del COVID-19

Todas las personas son susceptibles de infectarse con el SARS-CoV-2, aunque la edad media de infección establecida en la actualidad es de 50 años. Los adolescentes parecen presentar una susceptibilidad a la infección similar a la de los adultos. Pasa algo similar con los niños, las evidencias sugieren que los niños presentan una menor susceptibilidad a la infección en comparación con los adultos. Sin embargo, las evidencias son contradictorias y la relación detallada entre la edad y la susceptibilidad a la infección requiere más estudios. Los nuevos datos sugieren que las variantes pueden propagarse más eficaz y rápidamente entre los niños de corta edad¹¹.

De acuerdo con la OMS, a 25 de abril de 2022 se han reportado 507.501.771 casos confirmados de COVID-19 y más de 6 millones de muertes. Estados Unidos [EE. UU]. es el país que presenta el mayor número de infecciones y muertes informadas en el mundo. India, Brasil, Reino Unido y Francia son los países con mayor número de infecciones después de EE. UU.; España se situaría en la novena posición con 8.8324.363 casos confirmados. Brasil, India, Rusia y México tienen el mayor número de muertes después de EE. UU. España ha reportado 5.339.992 personas infectadas y 88.484 defunciones hasta el 13 de diciembre de 2021^{12,13}.

En EE. UU., los pacientes de mayor edad (≥ 65 años) representaron el 31% de todos los casos, el 45% de los ingresos hospitalarios, el 53% de los ingresos en la unidad de cuidados intensivos y el 80% de las muertes en la primera ola, con la mayor incidencia de resultados graves en los pacientes de ≥ 85 años¹².

Entre los factores de riesgos identificados para contraer el SARS-CoV-2 se encuentran:

- **Edad avanzada más de 60 años y/o residir en un centro de cuidados.**¹⁵ [Figura 5].
- **Personas que pertenecen a minorías raciales/étnicas**
- **Presencia de comorbilidades** tales como hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, neoplasias malignas, VIH, trastornos de la hemoglobina, etc.
- **Tabaquismo o exfumadores**
- **Embarazo**
- **Trasplante de órgano sólido o de células madre**
- **Inmunosupresión**
- **Trastorno por consumo de sustancias**¹¹

1.2.4. Patogénesis de la COVID-19

El período de incubación del SARS-CoV-2 varía de media entre 3 y 7 días, aunque se han descrito intervalos de tiempo desde la infección hasta el inicio de los síntomas de dos semanas. La fase replicativa dura varios días y en ella se produce una respuesta inmune innata que es incapaz de contener la replicación del virus. En esta fase replicativa pueden aparecer síntomas leves consecuencia del efecto citopático directo del virus y de la respuesta inmune innata. Si el sistema inmune innato no consigue limitar la propagación del virus, entonces se sucede una fase de afectación pulmonar con sintomatología variada, consecuencia del efecto citopático directos en las células pulmonares¹⁶.

Posteriormente, se produce una fase en la que actúa la inmunidad adquirida o adaptativa en la que la carga viral disminuye. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado un aumento de los niveles de citocinas inflamatorias, con daño tisular y síntomas de deterioro clínico. En la fisiopatogenia de la COVID-19 conviene discernir dos aspectos: el SARS y la “tormenta de citocinas”. En el SARS se ha comprobado la existencia de daño citopático directo de los neumocitos por el virus, así como un daño difuso alveolar que incluye membranas hialinas en las formas más graves¹⁶.

Una característica de aquéllos con formas graves de la COVID-19 es la tormenta de citoquinas y la hiperinflamación. El cuerpo de un individuo normalmente puede regular los niveles de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Sin embargo, en ciertas

circunstancias, cuando un virus invade a un individuo, muchos tipos de células [macrófagos, linfocitos, etc.] pueden estar anormalmente activadas. Estas células liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias “tormenta de citoquinas”. Esta tormenta de citoquinas puede llevar a histiocitosis linfática hemofagocítica secundaria, la cual se caracteriza por fiebre, citopenia, afectación pulmonar y fallo multiorgánico. Eventualmente, la desregulación en la respuesta inmune puede llevar a daño pulmonar mediado por el sistema inmune, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo e, incluso, muerte³.

1.2.5. Clínica de la COVID-19

Las características clínicas van desde enfermedad leve a enfermedad grave o mortal. Los síntomas más comunes son inespecíficos e incluyen fiebre, tos y mialgias. Otros síntomas menores son: dolor de garganta, dolor de cabeza, escalofríos, náuseas o vómitos, diarrea, congestión conjuntival, alteración del gusto y olfato¹⁷.

Clínicamente se clasifica en:

- **Enfermedad leve a moderada:** Casos de neumonía y no neumonía.
- **Enfermedad grave:** Disnea, frecuencia respiratoria >30rpm, saturación oxígeno <93%, ratio PaO₂/FiO₂ <300 y/o infiltrados pulmonares más del 50% del campo pulmonar en 24-48h.
- **Enfermedad crítica:** Fallo respiratorio, shock séptico y/o fallo multiorgánico¹⁷ [Figura 6].

1.2.6. Respuesta inmune frente a SARS-CoV-2

En la inmunidad protectora frente a SARS-CoV-2 intervienen tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa [humoral y celular]. Los principales antígenos del virus que exhiben capacidad neutralizante son el dominio N-terminal “*N-terminal domain*” (NTD) y el RBD de S1 y la S2¹⁸. La respuesta generada por los linfocitos B frente a los coronavirus es protectora, pero de corta duración y orientada primariamente a la cepa homóloga¹⁹. Por otro lado, si bien la respuesta inmune es esencial para aclarar el virus, también contribuye a la progresión de la enfermedad¹⁹.

El empleo de distintos métodos de inmunodiagnóstico permite determinar la existencia de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2. El tipo de antígeno empleado condiciona si la prueba solo revela exposición previa frente al virus [anticuerpos frente al antígeno N], o respuesta potencialmente defensiva [anticuerpos frente al antígeno RBD de la

proteína S1]. La inmunidad celular ofrece una defensa más persistente para prevenir la COVID-19, por lo que la utilización de ensayos para la detección específica de respuesta de células T gamma e interferón constituyen una alternativa diagnóstica muy atractiva²¹.

1.3. Vacunas contra el SARS-CoV-2

Actualmente hay cuatro modelos de vacunas disponibles para la COVID-19 en uso o en desarrollo que funcionan de diferentes maneras:

1. **Vacunas de ARNm:** Tienen el código genético para la proteína *spike* del coronavirus obtenida como un ARNm. El ARNm dirige la producción de la proteína *spike*, la cual es reconocida y atacada por el sistema inmune.
 - a. Pfizer-BioNTech [Cominarty®]: “Codifica la proteína S del SARS-CoV-2 encapsulado en nanopartículas lipídicas. Estas moléculas se dirigen directamente a los ribosomas sin integrarse en el núcleo e inducen la producción de la proteína S. Así, se genera una respuesta inmunitaria específica frente a dicha proteína que nos protege frente a la infección por SARS-CoV-2. El ARNm se elimina a los pocos días de su administración. Gracias a este mecanismo de acción, este nuevo tipo de vacunas es seguro a la par que eficaz. Estudios en fase 1-2, con dos dosis de vacunas administradas con una separación de 21 días, consiguen anticuerpos neutralizantes en el día 28 en la práctica totalidad de los pacientes, incluidos los grupos de edad de 18-55 años y 65-85 años”²².
 - b. Moderna [Moderna mRNA ®].
2. **Vacunas de Vector Viral No Replicante:** Tienen el código genético para la proteína *spike* en un vector viral. Estos vectores son mejor conocidos como el caparazón y medio de transporte de un virus, pero carecen de las partes que un virus necesita para replicarse de forma que nunca pueden causar una infección. Igual que las anteriores, dirigen la producción de la proteína *spike*.
 - a. AstraZeneca/Oxford [AZD1222 ®].
 - b. Janssen/Johnson & Johnson [Ad26.COV2. S ®].
3. **Vacunas de Virus Inactivado:** Emplean una forma inactivada del virus.
 - a. Sinovac [CoronaVac®].
 - b. Sinopharm [BBIBP-CorV]®

4. **Vacunas de Proteína:** Tienen la proteína *spike* del coronavirus en sí junto a un adyuvante que impulsa el al sistema inmune para asegurar que la proteína *spike* es atacada.
- a. Novavax [NVX-CoV2373].¹⁹

1.4. COVID-19, Vacunas y TME

Los tratamientos inmunosupresores podrían incrementar la probabilidad de desarrollar complicaciones por COVID-19 y, a su vez, pueden modificar la respuesta inmunológica de las vacunas, esto ha conllevado a que pacientes diagnosticados y tratados de EM se cuestionen los riesgos que conllevan en el contexto de esta pandemia la continuidad del tratamiento.

Una de las cuestiones más importantes es si el tipo de TME recibido puede afectar a la efectividad de la vacunación. En pacientes que reciben TME inmunomodulador [interferón beta, acetato de glatirámico, teriflunomida, DMT] y que presentan un recuento linfocitario normal, la efectividad de la vacunación no debería verse afectada. En pacientes que todavía no han iniciado TME inmunosupresor, si la situación clínica lo permite, se recomienda la vacunación antes de su inicio, administrando la última dosis antes de comenzar con el inmunosupresor. En pacientes que ya reciben TME inmunosupresor, la administración de alguna de las vacunas COVID-19 aprobadas en la actualidad, al igual que con las vacunas inactivadas, no debería implicar ningún problema de seguridad, aunque la efectividad de la vacuna podrá verse comprometida, por lo que se hacen a continuación recomendaciones particulares para cada uno de estos fármacos³:

- **Natalizumab:** Al no producirse depleción de linfocitos, es improbable que aumente la susceptibilidad a SARS-CoV-2. Puede incrementarse el riesgo de encefalitis por SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 debido al riesgo aumentado de padecer leucoencefalopatía multifocal progresiva con este fármaco³.

Terapias de Reconstitución inmunes:

- **Cladribina:** Causa linfopenia no selectiva en los primeros seis meses post-dosis, lo que puede reducir la inmunidad temprana y, a largo plazo contra SARS-CoV-2, aumentando la susceptibilidad y riesgos de reinfección en pacientes expuestos durante la fase de depleción. Administrar la vacuna una vez que el recuento linfocitario recupere su rango normal³.

- **Alemtuzumab:** Debido a su potente efecto en las células inmunes puede tener un impacto en la inmunidad a largo y corto plazo contra SARS-CoV-2, aumentando la susceptibilidad a infecciones y reinfecciones. Administrar la vacuna una vez se considere conseguida la reconstitución inmunológica³.
- **Tratamiento inmunosupresor administrado continuamente [Fingolimod]:** Es responsable de una reducción dosis-dependiente en linfocitos periféricos, lo que aumenta el riesgo de infecciones, lo que potencialmente puede aumentar la susceptibilidad a SARS-CoV-2. Se aconseja serología post-vacunación para asegurar una respuesta inmune adecuada¹⁷.
- **Azatriopina:** Puede implicar un menor grado de inmunización.
- **Anticuerpos monoclonales anti-CD20 administrados en pulsos [rituximab y ocrelizumab]:** Se han reportado casos de pacientes que no desarrollan anticuerpos anti-SARS-CoV-2 post-infección COVID-19. Aunque esta deficiencia en la respuesta humoral no resultó en situaciones clínicas más graves, puede predisponer a pacientes en recuperación a infecciones de repetición. Iniciar la vacunación al menos tres meses después de pulso de anti-CD20 y administrar la última dosis de la vacuna como máximo seis meses antes del siguiente pulso³.

2. HIPÓTESIS

Pacientes con EM vacunados con **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®] se pueden inmunizar en distintos grados según el TME.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio fue valorar la inmunidad tanto humoral como celular en pacientes con EM y con TME que han sido vacunados con **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®].

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño de estudio. Participantes. Criterios de inclusión y exclusión.

Se diseñó un estudio prospectivo observacional, a realizar en la Unidad de Esclerosis Múltiple del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, siguiendo un protocolo donde se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de esclerosis múltiple con más de 6 meses en TME y al menos 1 mes antes del siguiente ciclo de TME en caso de las terapias por pulsos y que iban o habían recibido la pauta completa de la vacuna **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®]. Además, pacientes que acceden a participar en el estudio mediante firma de un consentimiento informado (CI), que se realizará en una única visita que coincidirá con una de las realizadas como parte de su seguimiento habitual, sin interferir en la práctica clínica del médico y según la normativa vigente en el momento de pandemia por COVID-19.

- Criterios de exclusión:

Pacientes que no accedieron a firmar el consentimiento informado, no tuvieran pauta de vacunación completa (2 dosis de la vacuna **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®]), hayan padecido la COVID-19 o no estén en tratamiento con algún tipo de TME.

4.2. Ética

Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los pacientes. El estudio fue aceptado por el comité ético de Investigación con Medicamentos del hospital universitario de Canarias.

4.3. Procedimiento

El reclutamiento de los pacientes tuvo lugar en el periodo entre marzo y noviembre del año 2021, y cuando asistían presencialmente a consulta en la UEM. Antes de la consulta se valora la información de los pacientes recogida en la base de datos electrónica de la UEM y se establecía si cumplían los criterios de inclusión del estudio. Se realiza una preconsulta para conocer los datos de vacunación y sus efectos secundarios, así como informarle sobre el estudio. Se explica detalladamente el CI al paciente, se les aclara sus dudas y accedían a participar en forma voluntaria, firmando y fechando el formulario de CI. Entre los 15 días y 1 mes posterior a la segunda dosis de la vacuna, se les cita para la extracción de la analítica por el personal de enfermería de la UEM, para valorar los parámetros: recuento linfocitario, perfil de coagulación, la respuesta celular y humoral frente a la vacuna BNT162B2 [Pfizer-BioNTech; Cominarty®] y objetivos del estudio. Paralelamente se les pasa un cuestionario “serología post-vacunación” [Anexo 1], donde están contenidos los efectos secundarios más frecuentes tras la vacunación.

Las bases de datos empleadas para obtener la información clínica de los pacientes fueron la base de datos electrónica Drago del HUNSC y el programa IMED.6.0. En ellas recogimos siguiendo el principio de confidencialidad, datos demográficos, inicio de la enfermedad, fenotipo, EDSS, el TME, la última dosis, niveles de linfocitos, para ello tenían que ser analíticas con un mínimo de 7 días de antigüedad previos a la primera y segunda dosis; protocolo de vacunación, tipo y número de lote de las vacunas, y si habían padecido o no la COVID-19.

4.4. Determinación analítica

La muestra se recogió mediante venopunción directa sangre para realizar el hemograma, perfil coagulación y estudio de la inmunidad humoral y celular [se analizó la IgG frente a la nucleocápside y la IgG frente al receptor antigénico LARBD de la proteína S1]. Se determinan mediante los siguientes reactivos:

1. **SARS-COV-2 IgG Architect Abbott** es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la detección cualitativa de anticuerpos IgG frente a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2. Las unidades para los resultados son Index (S/C).
2. **SARS-CoV-2 IgG II Quant Abbott** es un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizados para la detección cualitativa y cuantitativa de anticuerpos, las inmunoglobulinas de clase IgG, los anticuerpos neutralizantes frente al receptor antigénico RBD de la proteína S1 de la espícula del SARS-CoV2-2 en suero. El punto de corte es 50.0 AU/mL. Valores menores de 50 son negativos y mayores o iguales de 50 se consideran positivos. La relación matemática de la unidad AU/mL con la unidad de la OMS (unidad de anticuerpo de unión por mL (BAU/mL) sería la ecuación: $BAU/mL=0,142 \times AU/mL$.
3. **SARS-CoV-2 IGRA EUROIMMUN** utilizado para el análisis de la a inmunidad celular, por medio de la determinación del grado de estimulación de células T mediante la detección de interferón gamma, inducido por la presencia de la proteína S1 del virus. El sistema de detección se basa en la tecnología ELISA.

4.5. Análisis estadístico

Para analizar los datos, se recogió una tabla Excel donde realizamos el análisis de la media, moda y desviación estándar. Luego, con el programa SPSS, se realizó el estudio de varianza anova y las comparaciones múltiples con el test de Tukey para valorar si había

diferencias estadísticas significativas con los resultados obtenidos. La descripción de los datos se realizó con Word y utilizamos la función “gráfico” y “tablas” para ilustrar los resultados obtenidos.

5. RESULTADOS

Se incluyeron un total de **41 pacientes** que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión establecidos en nuestro protocolo: mayores de 18 años, diagnosticados de EM, que firman el CI, en seguimiento con alguna TME, con dos dosis de BNT162B2 [Pfizer-BioNTech; Cominarty®] y no haber pasado la COVID-19.

5.1. Datos clínicos-demográficos

La muestra de pacientes [n=41] presentaba una edad media de 45,8 años con una desviación estándar [DE] de 11,05, estando el rango de edad entre los 17 y 71 años. Del total de pacientes, 10 [24,39%] correspondían a varones y 31 [75,61%] a mujeres.

La mayor parte de los pacientes presentaban la forma clínica remitente-recurrente, 32 [78,04%]; seguido de secundaria-progresiva con 8 [19,51%] y en la primaria-progresiva solo hay 1 [2,44%].

La duración media de la enfermedad era de 19,07 años, con una DE 9,32, estando el rango entre 6 – 42 años. [Tabla 1].

Tabla 1. Datos Demográficos

<i>Características</i>	<i>Pacientes [n=41]</i>
<i>Edad media - [DE]</i>	45,83 [11,05]; rango [1-71 años]
<i>Nº Hombres - [%]</i>	10 [24,39]
<i>Nº Mujeres – [%]</i>	31 [75,61]
<i>Forma clínica de EM</i>	
<i>RR [%]</i>	32 [78,04]
<i>SP [%]</i>	8 [19,51]
<i>PP [%]</i>	1 [2,44]
<i>Duración media enfermedad en años – [DE]</i>	19,07 [9,32]; rango [6-42 años]
<i>EDSS – [DE]</i>	3,77 [2,83]; rango [0-8]

5.2. Datos clínicos-terapéuticos

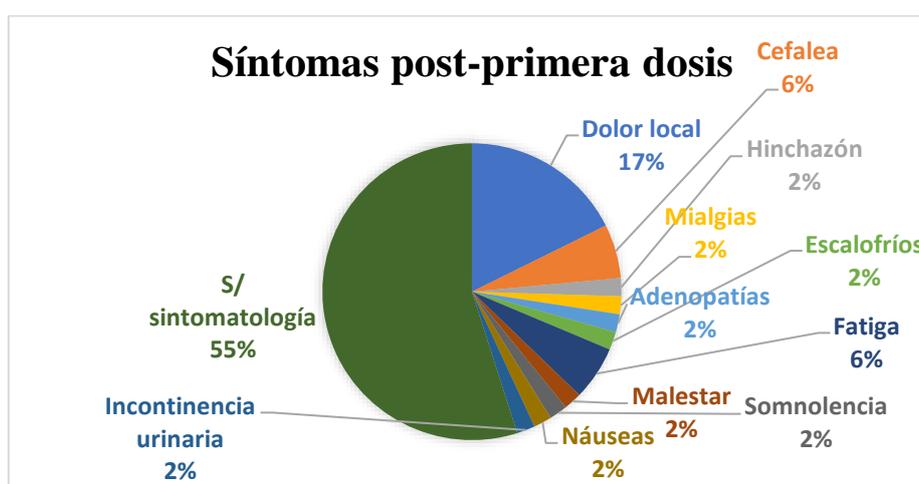
Los pacientes estaban en tratamiento en su gran mayoría con rituximab [29,27%], seguidos de ocrelizumab [19,51%], cladribina [17,71%] y fingolimod [14,63%]. Los porcentajes restantes se dividen en interferón [7,32%], DMF [4,88%], natalizumab, acetato de glatiramero y alemtuzumab con la misma proporción [2,44%]. (tabla 2).

Tabla 2. TME

Tipo de tratamiento	
Ocrelizumab [%]	8 [19,51]
Cladribina [%]	7 [17,07]
DMF [%]	2 [4,88]
Rituximab [%]	12 [29,27]
Acetato de glatiramero [%]	1 [2,43]
Interferón [%]	3 [7,32]
Natalizumab [%]	1 [2,43]
Fingolimod [%]	6 [14,63]
Alemtuzumab [%]	1 [2,44]

En cuanto a la sintomatología experimentada por los pacientes tras la aplicación de la primera dosis de la vacuna, más de la mitad no presentaron efectos secundarios [55%]. En aquellos que sí presentaron síntomas, la mayoría solo presentaban dolor local [17%]. El resto de los pacientes presentaron varios síntomas al mismo tiempo que en otros se presentaban de manera aislada.

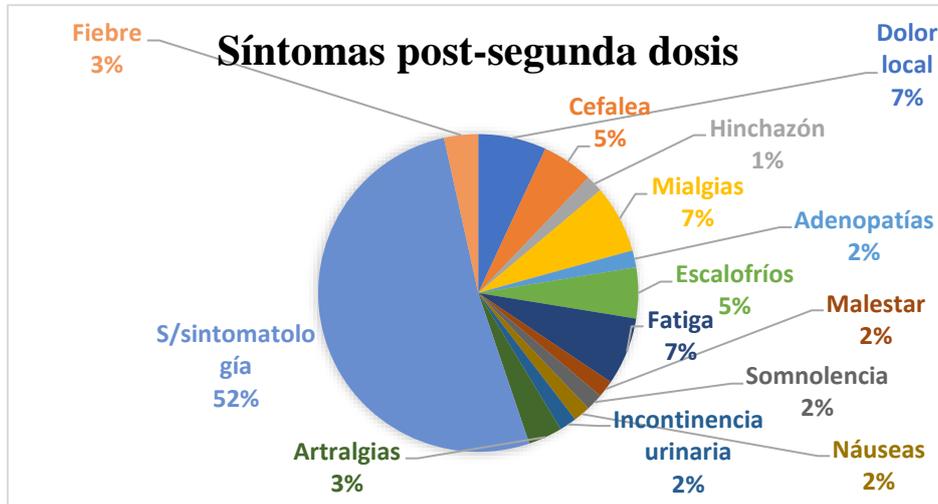
Figura 7. Sintomatología post 1ª dosis.



En la administración de la segunda dosis disminuyó tanto el número de pacientes sin efectos secundarios [53%] como la proporción de aquellos con dolor local [7%] y algunos

pacientes comunicaron nuevos síntomas que no presentaron con la primera dosis como son artralgias [3%] y fiebre [3%].

Figura 8. Sintomatología Post 2ª dosis.



5.3. Datos analíticos

La media de los linfocitos antes de la administración de la vacuna fue $1000/\text{mm}^3$ con una DE 0.83 y estando el rango comprendido entre 0,23 y 3,79.

El tiempo medio transcurrido entre la última analítica y la primera inoculación fue 71 días [DE=47,9], estando el rango comprendido entre 7 y 128 días.

En relación con la inmunidad tanto humoral como celular, 40 [97,56%] de los pacientes no tenían anticuerpos frente a la nucleocápside. 26 [63,41%] de los pacientes tenían anticuerpos positivos frente a la subunidad S1 de la proteína *spike* con una media de valores positivos de 1315,44BAU/mL [DE=1373,98; rango: 0,13-5217,21]. Se consideran valores positivos a partir de 50 AU/mL [7,1 BAU/mL]. Además, 22 pacientes de la muestra total presentaron valores de anticuerpos inferiores a 260 BAU/mL.

De los pacientes que dieron negativo, 15 [36,56%], 8 [50%] estaban con rituximab, 5 [31,25%] con ocrelizumab y 3 [18,75%] con fingolimod.

En cuanto la inmunidad celular, 29 [70,73%] dieron positivo; 6 [14,63%] siendo negativos. De los que dieron negativo, 4 estaban con fingolimod y 2 con rituximab. Del resto de pacientes la prueba no fue valorable por no haber suficiente muestra o porque los resultados eran incongruentes. [Tabla 3].

Tabla 3. Datos analíticos.

<i>Linfocitos pre-vacunación*1000/mm³ - [DE]</i>	1 [0,83]; rango [0,23-3,79]
<i>Tiempo medio transcurrido desde última analítica y primera dosis - [DE]</i>	71 [47,92]; rango [7-178]
SARS-CoV-2 Ac. IgG (Ac. frente a la nucleocápside)	
<i>Negativo [%]</i>	40 [97,56]
<i>Positivo [%]</i>	1 [2,44]
SARS-CoV-2 Ac IgG (Ac. frente a subunidad S1 de la proteína espícula)	
<i>Negativo [%]</i>	16 [39,02]
<i>Positivo [%]</i>	25 [60,98]
<i>Media de los valores positivos BAU/mL - [DE]</i>	1315,44 [1373,98]; rango [0,13-5217,21]
Pacientes que dieron negativo para el Ac. frente a subunidad S1 de la proteína espícula	
<i>Rituximab [%]</i>	8 [50]
<i>Ocrelizumab [%]</i>	5 [31,25]
<i>Fingolimod [%]</i>	3 [18,75]
Inmunidad celular	
<i>Positivo [%]</i>	29 [70,73]
<i>Negativo [%]</i>	6 [14,63]
<i>No valorable [%]</i>	6 [14,63]
Pacientes que dieron negativo en la inmunidad celular	
<i>Fingolimod [%]</i>	4 [66,6]
<i>Rituximab [%]</i>	2 [33,3]

Agrupamos los tratamientos en tres grupos: grupo 1 [anti-CD20], grupo 2 [fingolimod] y grupo 3 [resto de tratamientos]. No se observan diferencias significativas ni por edad por el sexo. Tampoco se observan diferencias cuando se comparan los grupos según el nivel de linfocitos antes de la vacunación. [p=0.183].

Sí se encuentran diferencias significativas cuando se comparan los grupos de tratamiento según el nivel de anticuerpos frente a la subunidad S1 de la proteína [p=0.004]. El grupo 3 [resto de tratamientos] presentan valores significativamente mayores de anticuerpos contra la subunidad S1 respecto al grupo 1 y al grupo 2. [Tabla 4].

Tabla 4. Análisis estadístico

Sexo	Anti-CD20 [n=20]	Fingolimod [n=6]	Resto de ttos. [n=15]	p-valor
Hombre	6 [30%]	1 [16,7%]	3 [20%]	0,707
Mujer	14 [70%]	5 [83,3%]	12 [80%]	0,704
Total	20 [100%]	6 [100%]	15 [100%]	

	Anti-CD20 [n=20]	Fingolimod [n=6]	Resto de ttos. [n=15]	p-valor	Total [n=41]
Edad	48±8,88	39±16,59	45,67±10,81	0,220	45,83±11,05
Linfocitos pre- vacunación	1,41±0,65	0,96±0,56	1,70±1,09	0,183	1,45±0,84
BAU/mL	326,18±1149,54	142,20±277,76	1701,87±1481,63	0,004	802,56±1373,98

Figura 9. Datos analíticos

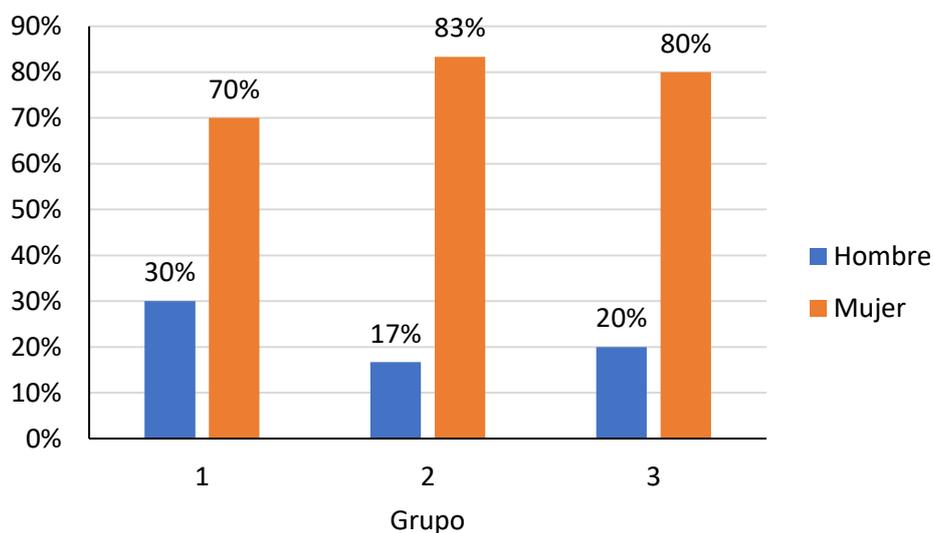


Figura 10. Linfocitos pre-vacunación

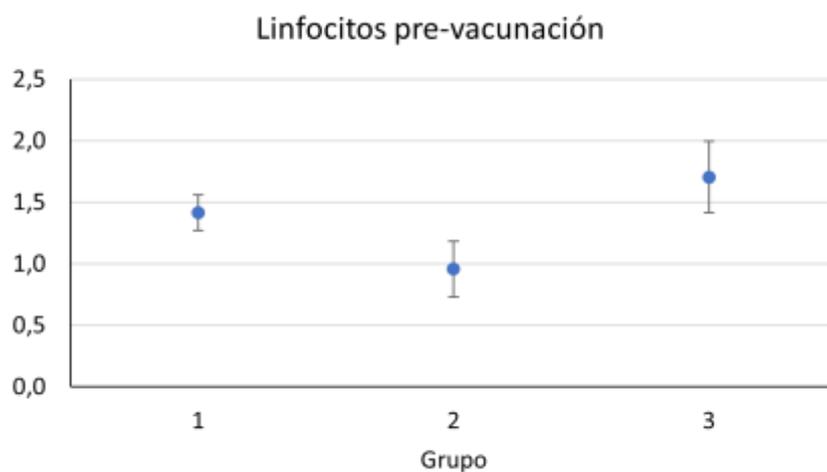
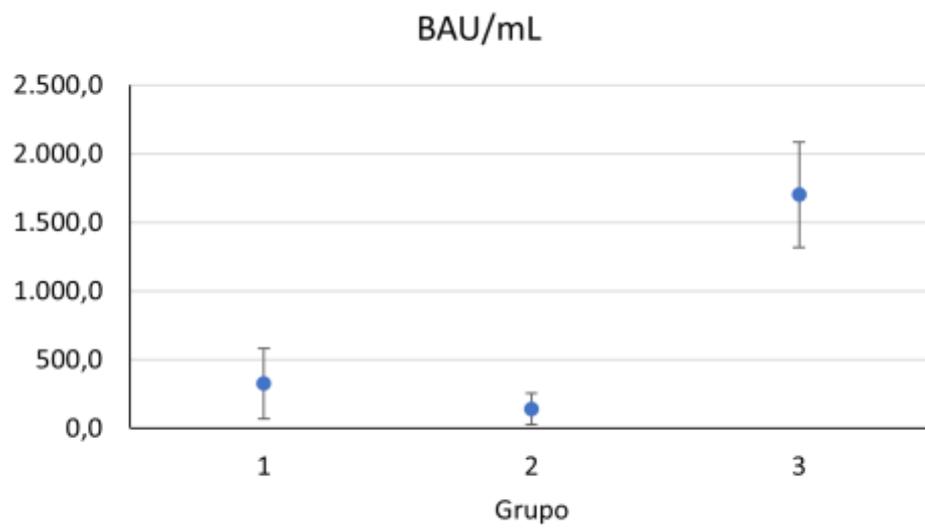


Figura 11. BAU/mL



6. DISCUSIÓN

En este estudio participaron 41 pacientes, de estos 31 correspondían a mujeres y 10 a hombres, con una edad media de 45,83 años. Estos datos coinciden con la bibliografía, donde se observa que la EM es una enfermedad predominante en mujeres jóvenes con edades comprendidas entre 20-40 años¹, por lo que contamos con una muestra representativa de la EM.

En cuanto al tipo de EM, la forma clínica remitente-recurrente predominaba con un total de 32 pacientes, lo que corresponde con un 78,04% de la muestra. Le seguía la forma secundaria-progresiva con 8 de los pacientes [19,51%] y la forma primaria-progresiva con un paciente [2,44%]. Estos valores coinciden con datos recogidos en la bibliografía, donde la forma remitente-recurrente es la predominantemente^{1,2}. Neeta Garg et al.² describen que una proporción de estos pacientes evolucionan a secundaria-progresiva, siendo el segundo grupo mayoritario y, la primaria progresiva se encontraba en la minoría de los pacientes, abarcando este grupo entre un 10-15%.

Los pacientes tenían una duración media de 19,07 años diagnosticados de EM, con un rango desde 6 hasta los 42 años. La EDSS presenta una media de 3,77, esto quiere decir que esta población presenta una discapacidad moderada.

En tratamiento con rituximab habían 12 [29,27%] de los 41 pacientes, seguidos de ocrelizumab con 8 pacientes [19,51%]. Esto nos indica que casi un 50% de los pacientes estaban en tratamiento con fármacos anti-CD20, es decir que una gran proporción de nuestra población tenían riesgo alto de no desarrollar anticuerpos anti-SARS-CoV-2 como recogen algunos estudios³.

El siguiente fármaco más frecuente es la cladribina, siendo usado por 7 pacientes [17,07%], junto con el alemtuzumab que era empleado por un paciente [2,44%].

En tratamiento con fingolimod, había 6 pacientes [14,63%]; 5 pacientes tenían tratamiento inmunomodulador, 3 de ellos [7,32%] con interferón y 2 [4,88%] con DMF.

De los pacientes restantes, 1 [2,43%] estaba con acetato de glatirámico y el último [2,43%] con natalizumab.

En relación con los efectos secundarios, tras la primera dosis de la vacuna, el 55% de los pacientes no presentaron ninguno. Entre aquéllos que sí presentaron síntomas, el dolor

local fue el más frecuente [17%]. El resto de los síntomas padecidos por los pacientes fueron muy variados [cefalea, hinchazón, mialgias, adenopatías, escalofríos, fatiga, malestar, somnolencia, náuseas, incontinencia urinaria] los cuales se presentaron en un 2% de los pacientes, cada uno de ellos exceptuando las cefaleas y la fatiga que afectaron al 6% de la muestra cada uno. Esto coincide con la información descrita por los estudios de Rodríguez Hernández et al.²¹ y Costa Frossard L.²²

En el caso de la segunda dosis, los porcentajes apenas variaron, permaneciendo la mayoría sin efectos secundarios. Aunque se describieron dos nuevos síntomas que no comunicaron los pacientes con la primera dosis: artralgias [3%] y fiebre [3%].

El tiempo medio transcurrido entre la última analítica y la primera dosis de la vacuna fue de 71 días con un rango entre 7 a 178 días.

En cuanto a la inmunidad humoral, 40 de los pacientes presentaron anticuerpos negativos frente a la nucleocápside, lo que indica que el 97,56% no padecieron COVID-19 en al menos los últimos 3-6 meses previos de la analítica²¹. Solo un paciente dio positivo el cual no refirió haber presentado síntomas de COVID-19 en los últimos meses.

De los 41 pacientes estudiados, 25 [60,98%] dieron positivo para el anticuerpo frente a la subunidad S1, lo cual indica que más de la mitad de los pacientes produjeron anticuerpos tras la administración de la vacuna. En estos pacientes, los valores medios obtenidos fueron de 1315,44BAU/mL con un rango comprendido entre 0,13-5217,21.

Los 16 pacientes restantes [39,02%] no desarrollaron anticuerpos. De ellos, 8 [50%] estaban con rituximab, 5 [31,25%] estaban con ocrelizumab y 3 [18,75%] con fingolimod. La relevancia clínica de esto radica en que se han reportado casos de pacientes con terapias antiCD-20 que no desarrollan anticuerpos anti-SARS-CoV-2 post-infección COVID-19, como ya recogen Zhen C. et al³. Lo mismo ocurre con fingolimod, donde ya se aconsejaba serología post-vacunación para asegurar una respuesta inmune adecuada.

Según recomendaciones del Ministerio de Sanidad a 23 de mayo de 2022, se consideran respondedores aquéllos con niveles de anticuerpos superiores a 260 BAU/mL. Valores intermedios de 40 – 260 BAU/mL presentan baja respuesta²⁴.

En nuestro estudio, 22 [53,66%] pacientes presentaron valores de anticuerpos inferiores a 260 BAU/mL. Esto quiere decir que 6 [24%] de los 25 pacientes que dieron positivo,

no produjeron anticuerpos en cantidad suficiente para considerar que tienen un riesgo bajo de SARS-CoV-2 tras 3-4 semanas de la segunda dosis²⁴.

En el estudio de la inmunidad celular, 29 de los 41 pacientes dieron positivo, lo que quiere decir que el 70,73% tienen actividad de las células T, las cuales se ha visto que ofrecen una defensa más persistente contra la COVID-19²¹. 6 de los pacientes [14,63%] dieron negativo, de estos 4 [66,6%] estaban en tratamiento con fingolimod y 2 [33,3%] con rituximab, fármacos que pueden afectar la inmunización contra el SARS-CoV-2^{3,17}.

En el análisis estadístico por anova y el test de Tukey, cuando se comparan el nivel de linfocitos previos a vacunación, no se hayan diferencias significativas según el tipo de TME.

Se observan diferencias significativas al comparar los grupos de tratamiento anti-CD20, fingolimod y resto de tratamientos según la cantidad de anticuerpos contra la subunidad S1 de la proteína espícula obtenidos. Aquellos que no estaban en tratamiento con fingolimod, ni anti-CD20 presentaron mayores niveles de anticuerpos IgG humoral.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con el realizado por Achiron A., y cols. 2021²⁶ donde solo el 22,7 % de los pacientes tratados con ocrelizumab desarrollaron una respuesta IgG humoral. La mayoría de los pacientes con EM tratados con fingolimod tenían un recuento de linfocitos muy bajo y no desarrollaron anticuerpos contra el SARS-CoV-2.

Se necesitan estudios futuros para evaluar la duración y efectividad de la respuesta humoral y celular tras la vacunación con la pauta recomendada frente a COVID-19 en pacientes con EM tratados con algunos tipos de TME.

7. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio observamos que la EM es una enfermedad que predomina en mujeres jóvenes. La forma clínica más frecuente es la RR, seguida de la SP y la PP.
2. Tras la administración de la primera y segunda dosis de la vacuna **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®], el 55% y el 52%, respectivamente, de los pacientes no presentaron efectos secundarios.
3. El 97,56% de los pacientes no padecieron COVID-19 en al menos los últimos 3-6 meses previos de la analítica.
4. El 60,98% de los pacientes con EM y en terapia con TME producen anticuerpos frente a la subunidad S1 de la proteína espícula tras la administración de la vacuna **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®].
5. El grupo de pacientes que no desarrollaron anticuerpos frente a la subunidad S1 de la proteína espícula estaban en tratamiento con fármacos anti-CD20 y fingolimod.
6. De los pacientes que dieron positivo para la inmunidad humoral, el 24% no produjeron anticuerpos en cantidad suficiente para presentar un riesgo bajo contra el SARS-CoV-2 tras 3-4 semanas de la segunda dosis.
7. La edad y el sexo no afectaron la respuesta humoral a la vacunación contra el SARS-CoV-2.
8. El 70,73% de los pacientes con EM y en terapia con TME presentan una buena actividad de las células T tras la administración de la vacuna **BNT162B2** [Pfizer-BioNTech; Cominarty®].
9. Se necesitan estudios futuros para evaluar la duración y efectividad de la respuesta humoral y celular tras la vacunación con la pauta recomendada frente a COVID-19 en pacientes con EM tratados con algunos tipos de TME.

¿Qué he aprendido?

He aprendido a realizar una búsqueda bibliográfica de muchos artículos y mantener el orden de las citas bibliográficas. Sin duda, esto ha sido una de las cosas que más trabajo me dio. También aprendí a fijarme en la información más importante de un artículo para poder determinar prontamente si me interesa todo el contenido de este o no. Por otra parte, al tener que volver a usar Excel, he repasado muchos conceptos del programa informático y he aprendido nuevos comandos.

Finalmente, también he aprendido a redactar un artículo científico y ver todo el trabajo que hay detrás de la realización de un artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garg N, Smith T. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*. 2015; 5(9).
2. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2017; 27(2): 195-204.
3. Zheng C, Kar I, Chen C, Sau C, Woodson S, Serra A., *et al*. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs*. 2020; 34(9):879-896.
4. Kelly H, Sokola B, Abboud H. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology*. 2021; 356:577599.
5. Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2018; 17(3):181-192.
6. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A., *et al*. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019. *Postgraduate medical journal*. 2022; 96:753-758.
7. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H., *et al*. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395(10224): 565-574.
8. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 2020; 14(2):185-192.
9. Khan S, Siddique R, Shereen M, Ali A, Liu J, Bai Q., *et al*. Correction for Khan *et al*, “Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options”. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 58(8).
10. Harrison A, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020;41(12):1100-1115.
11. BMJ Best Practice. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/epidemiology> (accessed on 23 january 2022).
12. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Covid19. who.int. 2022. Available from: <https://covid19.who.int> (accessed on 23 january 2022).
13. Spain: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard with Vaccination Data. Covid19. who.int. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/es> (accessed on 23 january 2022).
14. BMJ Best Practice. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/epidemiology> (accessed on 23 january 2022).
15. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 19(3):141-154.

16. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1033-1034.
17. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*. 2020; 4(4):66-75.
18. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H., *et al.* Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. *Immunity*. 2020; 52(6):971-977. e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.
19. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARSCoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020; 41(5):355-359. doi:10.1016/j.it.2020.03.007.
20. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*. 2014; 59(1-3):118-128. doi:10.1007/s12026-014-8534-z.
21. Rodríguez Hernández C, Sanz Moreno J. Immunity against SARS-CoV-2: walking to the vaccination. *Revista Española de Quimioterapia*. 2020; 33(6):392-398.
22. Costa-Frossard L, García-Domínguez JM, Moreno-Torres I, Fortún J, Villar LM, Meca-Lallana V. Vacunación frente al SARS-CoV-2 en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2021; 72(07):250-260.
23. The coronavirus and MS – updated global advice [Internet]. MS International Federation. 2021. Available from: <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know4/> (accessed on 19 december 2021).
24. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/> (accessed on 29 may 2021).
25. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, y cols. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord*. 22 Abr 2021;14. doi: 10.1177/17562864211012835.

LEYENDA DE FIGURAS

- **Figura 1: Estructura genómica del SARS-CoV-2.** Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. San Sebastián de los Reyes, Madrid: SEN, Sociedad Española de Neurología; 2020.
- **Figura 2: Estructura del coronavirus y detalle de una proteína de una espícula.** Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. San Sebastián de los Reyes, Madrid: SEN, Sociedad Española de Neurología; 2020.
- **Figura 3: Ciclo de replicación del coronavirus.** Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. San Sebastián de los Reyes, Madrid: SEN, Sociedad Española de Neurología; 2020.
- **Figura 4: Rutas de transmisión propuestas para el SARS-CoV-2.** Harrison A, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends in Immunology. 2020;41(12):1100-1115.
- **Figura 5: Características clínicas de la COVID-19.** Hu, B., Guo, H., Zhou, P. and Shi, Z., 2020. 3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology. 2020;19(3):141-154.
- **Figura 6: modificado de Fases clínicas de la COVID-19.** Siddiqi H, Mehra M. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020;39(5):405-407.

FIGURAS Y TABLAS

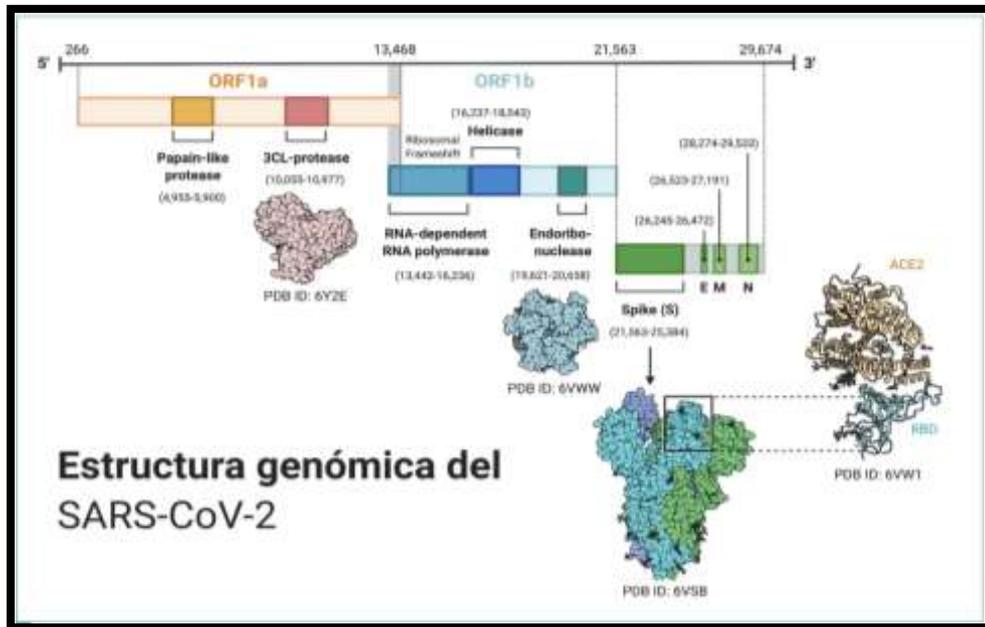


Figura 1.

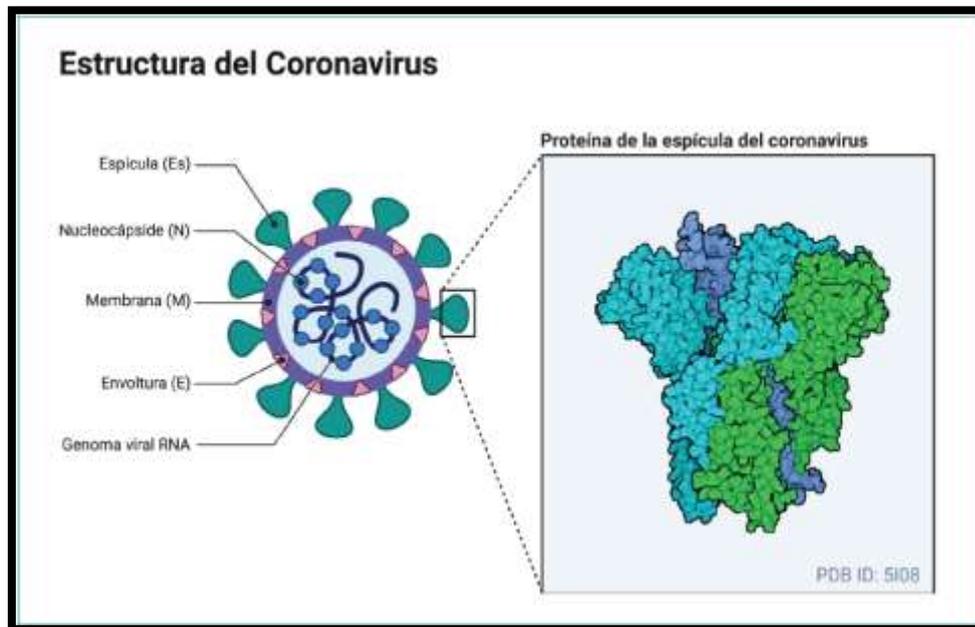


Figura 2.

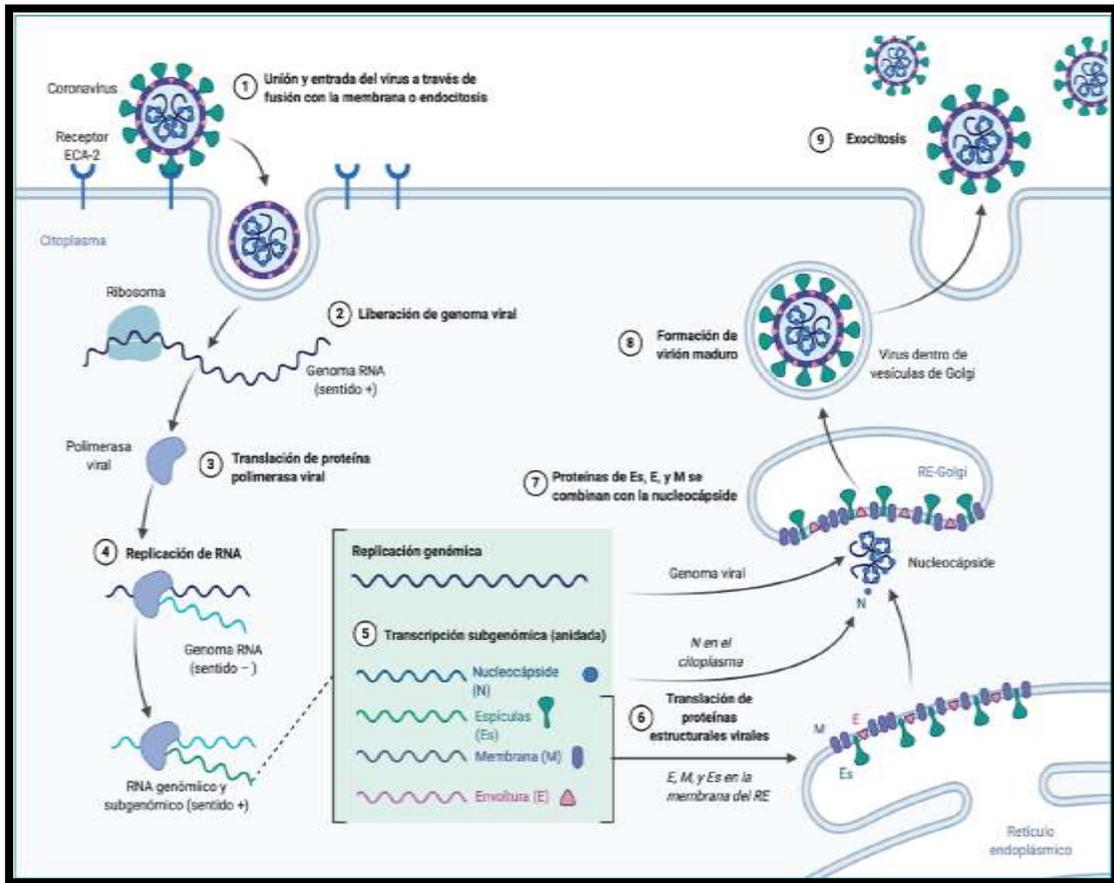


Figura 3.

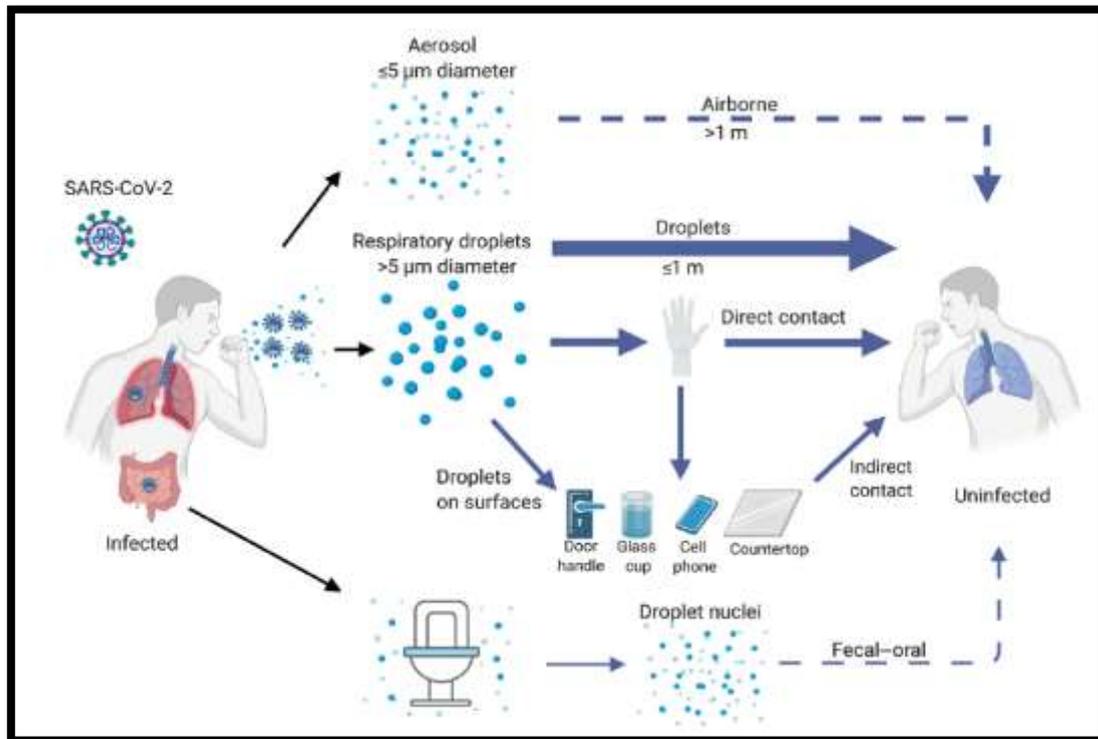


Figura 4.

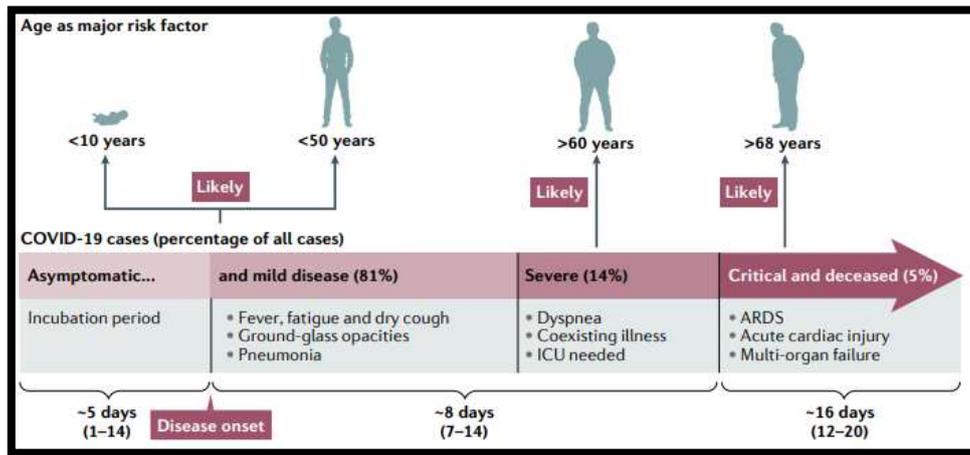
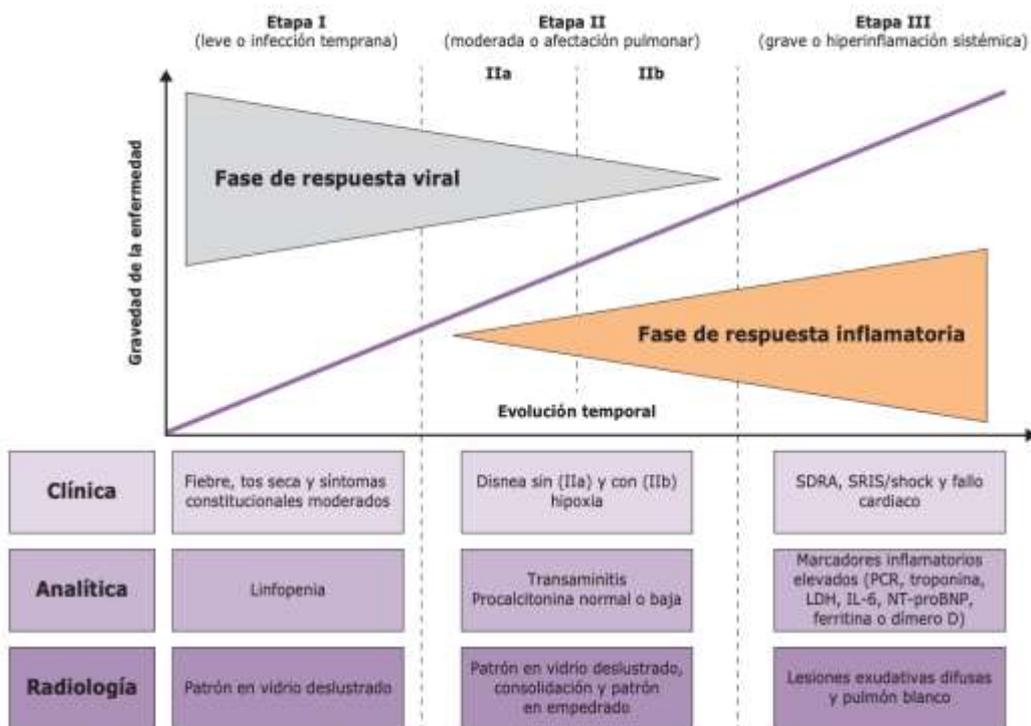


Figura 5.

FASES CLINICAS DEL COVID-19



SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; IL: interleucina; NT-proBNP: péptido natriurético de tipo B N-terminal

Figura 6.

ANEXOS

ESTUDIO DE LA RESPUESTA HUMORAL/CELULAR EN PACIENTES CON EM EN EL DESARROLLO DE LA INMUNIDAD FRENTE AL SARS-CoV-2.

ENCUESTA SEROLOGÍA POST-VACUNACIÓN

Fecha: _____ TRATAMIENTO _____ Dosis _____

NOMBRE _____

Nº de identificación (DNI): _____ NHC _____

COVID-19 PREVIO: SI _____ NO _____ Fecha analítica: _____

DATOS

Tipo de vacuna	1ª dosis		2ª dosis	
	Fecha	Lote	Fecha	Lote

SÍNTOMAS	1ª dosis	Días duración	2ª dosis	Días duración
Dolor lugar de punción				
Mialgias				
Eritema				
Hinchazón				
<u>Adenopatías generalizada</u>				
Fiebre				
Dolor de cabeza				
Fatiga				
Artralgias				
Nauseas				
Vómitos				
Escalofríos				
Otros				

Nombre y firma: _____