



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ORIGINAL

Respuesta serológica a las vacunas frente a SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Alicia Algaba^{a,*}, Sara Romero^a, Alicia Granja^a, Daniel Garza^a, Mar Aller^a, Sara Barrero^a, Iván Guerra^a, Marina Gil^a, Nazaret Pizarro^a, Paloma Ruiz^a, Santiago Prieto^b, Belén Hernández^c, Aranzazu Pou^c y Fernando Bermejo^a

^a Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Laboratorio, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

Recibido el 18 de febrero de 2022; aceptado el 12 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Vacuna infección SARS-CoV-2;
COVID-19;
Biológicos

Resumen

Objetivo: Estudiar la respuesta serológica (RS) y tolerabilidad frente a la vacuna contra la COVID-19 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y su relación con el tratamiento de la EII y tipo de vacuna.

Métodos: Estudio observacional, transversal en pacientes con EII vacunados contra la COVID-19 sin infección previa conocida. La RS se analizó mediante la determinación de anticuerpos IgG frente a la subunidad S1. La seguridad se estudió mediante cuestionario para identificación de efectos adversos (EA).

Resultados: Se incluyó a 280 pacientes con EII. Tipo de vacunas: Comirnaty[®] 68,8%; Spikevax[®] 10,8%, Vaxzevria[®] 18,3%, Ad26.COVID-2-S[®] 2,2%. Un 51,3% tuvo EA, siendo el 100% leves. Un 65% desarrolló anticuerpos IgG tras la vacunación. La RS fue superior para vacunas con tecnología ARNm (100% Spikevax[®], 68,5% Comirnaty[®]) frente a las basadas en vector con adenovirus (38,0% Vaxzevria[®], 33,3% Ad26.COVID-2-S[®]) ($p < 0,001$). En el análisis multivariante la RS se relacionó con la edad (< 60 años; OR: 3,8, IC del 95%, 1,9-7,0; $p < 0,001$). La RS en pacientes con aminosalicilatos fue del 65,4%, 61,4% con inmunosupresor, 65,8% con anti-TNF y 68,7% con biológicos no anti TNF ($p = 0,9$).

Conclusiones: Un tercio de pacientes con EII no desarrolló anticuerpos con la pauta vacunal inicial frente al SARS-CoV-2. La RS a las vacunas basadas en tecnología ARNm fue superior y estuvo relacionada con la edad (mayor en pacientes más jóvenes). Los inmunosupresores y biológicos no disminuyeron la RS. Más de la mitad de los pacientes presentaron EA, leves en todos los casos.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia.algaba@hotmail.com (A. Algaba).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.05.006>

0210-5705/© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
SARS-CoV-2 vaccine;
COVID-19;
Biologics

Serological response to vaccines against SARS-CoV-2 in patients with inflammatory bowel disease

Abstract

Objective: To study the serological response (SR) and tolerability of COVID-19 vaccine in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and its relation with IBD treatment and type of vaccine.

Methods: Observational, cross-sectional study in patients with IBD vaccinated against COVID-19 without known previous infection. SR was analyzed by the determination of IgG antibodies against the S1 subunit. Safety was studied using a questionnaire to identify adverse effects (AE).

Results: 280 patients with IBD were included. Type of vaccines: Comirnaty® 68.8%; Spikevax® 10.8%, Vaxzevria® 18.3%, Ad26.COVID-2-S® 2.2%. 51.3% had AE, being 100% mild. 65% developed IgG antibodies after vaccination. The SR was higher for vaccines with mRNA technology (100% Spikevax®, 68.5% Comirnaty®) compared to those based on adenovirus vector (38.0% Vaxzevria®, 33.3% Ad26.COVID-2-S®) ($P < .001$). In the multivariate analysis, SR was related to age (< 60 years; OR: 3.8, 95% CI 1.9–7.0; $P < .001$). The SR in patients with aminosalicilates was 65.4%, 61.4% with immunosuppressants, 65.8% with anti-TNF, and 68.7% with non-anti-TNF biologics ($P = .9$).
Conclusions: One third of patients with IBD did not develop antibodies with the initial vaccination against SARS-CoV-2. The SR to vaccines based on mRNA technology was higher, and it was related to age (higher in younger patients). Immunosuppressants and biologics did not decrease SR. More than half of the patients presented AD, being mild in all cases.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.

Introducción

La vacunación frente al virus SARS-CoV-2 es una estrategia de prevención fundamental en la situación de pandemia actual. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con frecuencia se encuentran en tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos. Estos pacientes, además, necesitan realizar de forma frecuente visitas al hospital, incluyendo el Hospital de Día, donde se administran terapias intravenosas para el control de su enfermedad. Los ensayos clínicos para la aprobación de las vacunas COVID-19 no incluyeron específicamente participantes con este tipo de antecedentes.

En nuestra Unidad de EII hemos realizado previamente un estudio observacional transversal en el que contactamos con todos los pacientes en tratamiento (más de 800) detectándose que el 10,2% de los pacientes habían tenido infección en la primera ola¹. Así mismo, en fecha reciente hemos comunicado la evolución de la incidencia de la COVID-19 en nuestros pacientes en la 2.ª y 3.ª olas². GETECCU, en un comunicado conjunto con la asociación de pacientes (ACCU) y el Grupo de Enfermería de EII (GETEII), explica que la vacuna es segura en pacientes con EII³ y no hay datos de un mayor riesgo en otras enfermedades de base inmunitaria o en pacientes en tratamiento esteroideo, inmunosupresor o biológico. Desde GETECCU, GETEII y ACCU recomiendan vacunar frente al SARS-CoV-2 a todos los pacientes con EII, independientemente del tratamiento de base que realicen.

En general, en la mayor parte de las comunidades autónomas no se estableció preferencia ni prioridad a la hora de vacunar a los pacientes con EII y su vacunación, en muchos de los casos, como en la Comunidad de Madrid, se ha

realizado por grupos de edad como en el resto de la población. Como sucede en otras vacunas, como la de la hepatitis B⁴, el tratamiento inmunosupresor o biológico podría potencialmente disminuir la eficacia de las vacunas para la infección por COVID-19. Además, la eficacia de las vacunas en estos pacientes podría ser menor a la descrita en la población general en los estudios pivotaes ya publicados⁵⁻¹⁰. Por todo ello, como realizamos de forma habitual en la inmunización de la hepatitis B, la realización de serología posvacunal en este escenario clínico de paciente con EII resulta adecuada.

La eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2 podría ser menor en pacientes con EII. Nuestro objetivo fue estudiar la respuesta serológica (RS) y la tolerabilidad de la vacuna frente a la COVID-19 en pacientes con EII y su relación con el tratamiento de la EII y el tipo de vacuna.

Métodos

Estudio observacional, unicéntrico y transversal en pacientes con EII seguidos en la Unidad del HUF. Se incluye a pacientes mayores de 18 años con EII, vacunados con cualquier tipo de vacuna contra la COVID-19 con la pauta administrada y finalizada la segunda dosis (excepto pacientes vacunados con Ad26.COVID-2-S® [Janssen Pharmaceutica, JANSSEN CILAG SA, filial de Johnson & Johnson] que solo habían recibido una única dosis) de la vacuna 3 meses \pm 1 mes antes de la inclusión. Se excluyó a pacientes con infección por COVID-19 conocida previa a la vacunación (confirmada por PCR, test de antígeno o serología) o con enfermedades distintas de la EII que fuesen causa de

inmunosupresión (virus de la inmunodeficiencia humana, agammaglobulinemia, etc.).

La RS de la vacuna se analizó mediante la determinación de anticuerpos IgG específicos frente al dominio de unión al receptor (RBD) de la subunidad proteica S1 de la espícula viral. Técnica de quimioluminiscencia (anализador Dxl-Beckman Coulter) por medición de anticuerpos IgG específicos frente al RBD de la subunidad proteica S1 de la espícula viral y estandarizados frente al 1.^{er} ISNIBSC 20/136. Estos anticuerpos aparecen posvacunación frente al SARS CoV-2 o postinfección COVID-19. Por tanto, cualquier respuesta positiva en ausencia de infección demostrada, se consideró respuesta vacunal positiva. En este estudio se consideró como respuesta vacunal positiva todo valor superior Datos del fabricante: Beckman Coulter, Inc a 30 UI/ml.

La actividad de la EII se midió mediante índices clínicos (Harvey-Bradshaw para enfermedad de Crohn y Mayo parcial score para colitis ulcerosa) y biológicos (proteína C reactiva o calprotectina fecal).

La tolerabilidad se estudió mediante cuestionarios específicos encaminados a conocer la aparición de efectos adversos (EA) que pudieran estar relacionados con la vacuna. Así mismo, se revisaron otros datos clínicos mediante entrevista telefónica y revisión de la historia clínica. Se consideró EA grave aquel que motivó ingreso hospitalario o fallecimiento del paciente.

Análisis estadístico

Para la realización de este estudio se realizó un cálculo del tamaño muestral, de tal forma que, teniendo en cuenta el número de pacientes vistos en la consulta de EII, que se sitúa en torno a 800 pacientes, y estimando un 20% de pacientes no incluíbles, principalmente por haber pasado anteriormente la infección por COVID-19, un 5% de margen de error y un intervalo de confianza (IC) del 95%, el tamaño global de la muestra debía ser de 230 pacientes.

Respecto al análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo en el que las variables cualitativas se presentaron mediante porcentajes e IC del 95%. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables continuas. Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico cuando la variable no seguía una distribución normal. En el estudio bivariado, las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la chi al cuadrado (χ^2) y las comparaciones entre variables cuantitativas y cualitativas se realizarán mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney si las variables no seguían una distribución normal. Se calculó el porcentaje de eficacia de la vacuna estratificando por tipo de fármaco y por tipo de vacuna.

El análisis multivariable se realizó para identificar los posibles factores de riesgo de menor eficacia de la vacuna mediante un modelo de regresión logística. La herramienta estadística que se utilizó para realizar el análisis fue el programa IBM® SPSS® Statistics.

Resultados

Características basales de los pacientes incluidos

Doscientos ochenta pacientes con EII fueron incluidos. Las características basales de los pacientes incluidos aparecen especificadas en la [tabla 1](#). El 24,6% tenía actividad de la EII en el momento de la vacunación. Respecto a los tratamientos para la EII con los que estaba el paciente en el momento de la inclusión, estos fueron los siguientes: 1) biológicos anti-TNF: 26,4% (N = 74); 2) biológicos no anti-TNF: 11,8% (N = 33); 3) inmunosupresores 37,1% (N = 104), y 4) aminosalicilatos 21,1% (N = 59). Solo 5 pacientes (1,8%) estaban en tratamiento combinado con biológico e inmunosupresor.

Respuesta serológica y seguridad de las vacunas frente a SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

La distribución de los distintos tipos de vacunas fue la siguiente: Comirnaty® 68,8% (N = 192); Spikevax® 10,8% (30), Vaxzevria® 18,3% (51), y Ad26.COVID-2-S® 2,1%⁶. Globalmente, un 51,3% tuvo EA con la vacuna (N = 135), siendo todos ellos leves, los más frecuentes fueron dolor en el punto de vacunación 45,9%, astenia 25,9%, fiebre 25,9%, cefalea 16,3%, mialgias 14,1% y malestar general 15,6%. Un 65% (N = 174) desarrolló anticuerpos IgG tras la vacunación. En la [tabla 2](#) se muestran la eficacia y los EA en función del tipo de vacuna específica. Las vacunas con tecnología RNAm tuvieron una mayor RS que las vacunas basadas en vector con adenovirus (Comirnaty® [Pfizer-BioNTech]/Spikevax® [Moderna] 72,8% vs. Vaxzevria®/Ad26.COVID-2-S® [Ad26.COVID-2-S: Janssen-Cilag International] 37,5%; p < 0,0001). La frecuencia de EA fue superior con las vacunas basadas en tecnología ARNm (55,0% vs. 37,0%; p = 0,018).

La RS de la vacuna se relacionó con la edad, de tal forma que los pacientes que generaron anticuerpos tras la vacuna fueron más jóvenes que los que no se inmunizaron (50 ± 12 vs. 56 ± 13 años; p < 0,001). La eficacia de la vacuna no estuvo relacionada con el tipo de tratamiento de la EII, siendo el porcentaje de eficacia de la vacuna según se especifica a continuación: pacientes sin tratamiento o con aminosalicilatos, 65,4%; pacientes en tratamiento inmunosupresor, 61,4%; pacientes en tratamiento anti-TNF, 65,8%, y pacientes en tratamiento con fármacos biológicos no anti-TNF, 68,7% (p = 0,9). La eficacia tampoco estuvo relacionada con la actividad de la EII (porcentaje de eficacia en pacientes en remisión 65,8% vs. pacientes con actividad de la EII en el momento de la vacunación 65,6%; p = 0,72), el sexo (mujeres 64,0% eficacia vs. 66,2% en hombres; p = 0,2), el tipo de EII (eficacia en pacientes con enfermedad de Crohn 63,7% vs. pacientes con colitis ulcerosa 67,7%; p = 0,967) o las comorbilidades previas (porcentaje de eficacia en los pacientes con comorbilidades 63,0% vs. 89,2% en pacientes sin comorbilidades; p = 0,08).

En el análisis multivariante únicamente la edad fue considerada un factor relacionado con la RS, de forma que los pacientes con edad inferior a 60 años tuvieron mayor RS que los pacientes con edad superior (OR: 3,8, IC del 95%, 1,9-7,0; p < 0,001).

Tabla 1 Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

| | N = 280 |
|---|--------------|
| Sexo | |
| Hombre | 150 (53,6%) |
| Edad | |
| Media ± desviación estándar | 52 ± 13 años |
| Tabaco | |
| Sí | 55 (22,1%) |
| Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal | |
| Enfermedad de Crohn | 166 (59,3%) |
| Colitis ulcerosa | 106 (37,9%) |
| Colitis no clasificada/indeterminada | 8 (2,9%) |
| Edad al diagnóstico (enfermedad de Crohn) | |
| A1 (≤ 16 años) | 10 (6,2%) |
| A2 (entre 17 y 40 años) | 99 (61,5%) |
| A3 (> 40 años) | 52 (32,3%) |
| Localización (enfermedad de Crohn) | |
| L1 íleon terminal | 56 (36,4%) |
| L2 colon | 25 (16,2%) |
| L3 ileocólica | 72 (46,0%) |
| L1 + L4 (tracto digestivo alto) | - |
| L2 + L4 | 1 (0,6%) |
| Comportamiento (enfermedad de Crohn) | |
| B1 inflamatorio | 74 (57,8%) |
| B2 estenosante | 22 (17,2%) |
| B3 fistulizante | 32 (25,0%) |
| Localización (colitis ulcerosa) | |
| Extensa | 42 (39,6%) |
| Colitis izquierda | 55 (51,9%) |
| Proctitis | 10 (9,4%) |
| Tipo de tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal | |
| Mesalazina | 59 (21,1%) |
| Azatioprina/mercaptopurina | 89 (31,8%) |
| Tofacitinib | 6 (2,1%) |
| Metotrexato | 9 (3,2%) |
| Infliximab | 33 (11,8%) |
| Adalimumab | 36 (12,9%) |
| Golimumab | 5 (1,8%) |
| Ustekinumab | 24 (8,6%) |
| Vedolizumab | 9 (3,2%) |
| Corticoides | 3 (1,1%) |
| Ensayo clínico fase abierta (mirikizumab, etrolizumab, filgotinib) | 14 (5,0%) |
| Comorbilidades | |
| Sí | 162 (62,5%) |
| Tipo de comorbilidades | |
| Enfermedad renal crónica | 10 (3,7%) |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 37 (14,6%) |
| Fallo congestivo cardiaco | 2 (0,8%) |
| Enfermedad coronaria cardiaca | 5 (2,0%) |
| Diabetes mellitus | 33 (12,9%) |
| Hipertensión | 74 (29,1%) |
| Dislipidemia | 87 (34,0%) |
| Neoplasia | 23 (9,1%) |
| Hepatopatía | 37 (14,3%) |

Tabla 2 Respuesta serológica de la vacunación (generación de anticuerpos IgG específicos frente al dominio de unión al receptor de la subunidad proteica S1) y efectos adversos asociados a la misma en función del tipo de vacuna empleada

| | Eficacia (% IgG) ^a | Efectos adversos ^a |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Spikevax [®] - Moderna | 100% (29/29) | 53,6% (15/28) |
| Comirnaty [®] - Pfizer - BioNTech | 68,5% (124/181) | 55,2% (100/181) |
| Vaxzevria [®] - AstraZeneca | 38,0% (19/50) | 33,3% (16/48) |
| Ad26.COVID-2-S [®] - Janssen | 33,3% (2/6) | 66,6% (4/6) |

^a Se observaron diferencias significativas (p < 0,05) en el análisis global de la respuesta serológica y el desarrollo de efectos adversos.

Discusión

Los estudios publicados sobre eficacia de la pauta inicial de vacunación frente a SARS-CoV-2 en población general sitúan esta en torno al 90% en términos de prevención de la infección^{5,7,11,12}. Las vacunas disponibles no son esterilizantes, pero sí disminuyen la gravedad y mortalidad de las distintas variantes del SARS-CoV-2^{7,10}. Nuestro planteamiento fue conocer la RS a las vacunas disponibles en pacientes con EI y la posible influencia de los tratamientos de base sobre esta respuesta. La RS en nuestro estudio se situó en un 65% y fue superior para vacunas basadas en ARNm; Comirnaty[®]/Spikevax[®] 72,8% vs. Vaxzevria[®]/Ad26.COVID-2-S[®] 37,5%. El ensayo fase I-II de la vacuna Ad26.COVID-2-S[®] de Janssen obtuvo seroconversión del 97-100% con las distintas dosis utilizadas en el ensayo en pacientes de 18 a 65 años, mientras que este porcentaje de seroconversión fue inferior en los pacientes mayores a 65 años (75%-77%)¹³. La RS en nuestro estudio también estuvo relacionada con la edad de los pacientes, de forma que los pacientes que generaron anticuerpos tras la vacuna fueron más jóvenes que los que no se inmunizaron. Otros estudios realizados con la vacuna frente al virus de la hepatitis B o la gripe también han constatado este hecho^{4,14}. Los cambios intrínsecos en las células B con la edad podrían contribuir a la reducción de la respuesta de anticuerpos, como la que se ha observado en la vacuna contra la influenza¹⁴.

También la presencia de la EI en sí, la actividad de la EI en el momento de la vacunación o los tratamientos empleados para su control podrían influir en el desarrollo de anticuerpos tras la vacuna. Los estudios realizados en pacientes con trasplante hepático o renal observaron que estos pacientes desarrollan una respuesta inmunológica sustancialmente menor a la vacuna basada en ARNm (Comirnaty[®]), que los controles. De forma que todos los pacientes controles generaron anticuerpos frente a la vacuna frente a un 47,5% de los pacientes trasplantados de hígado y un 37,5% de los pacientes trasplantados renales que sí lo hicieron. Entre los factores predictores de peor RS frente a la vacuna incluyeron también la edad^{15,16}.

En lo referente a la actividad de la enfermedad, al igual que estudios previos hemos encontrado que esta no parece

estar relacionada con una mejor o peor respuesta a la vacuna¹⁷. De forma que, aunque en torno a una cuarta parte los pacientes estaban con actividad de la EII en el momento de la vacunación, estos no tuvieron una menor RS que el resto.

Respecto a los tratamientos utilizados, se había publicado que los pacientes en tratamiento con infliximab podrían tener una inmunogenicidad atenuada ante una única dosis de las vacunas BNT162b2 (Comirnaty®) y ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®) y se instaba a plantear la vacunación tras infección por SARS-CoV-2 o a no retrasar una segunda dosis en estos pacientes¹⁸. En nuestro caso, la seroconversión tras la vacunación no estuvo relacionada con el tipo de tratamiento de la EII teniendo porcentajes muy parecidos de anticuerpos IgG positivos en todos los grupos de tratamiento, como también sucede en datos de reciente publicación^{19,20}, por lo que la vacunación sigue siendo una alternativa eficaz en todos los pacientes con EII independientemente del tratamiento que estén recibiendo, incluidos fármacos inmunosupresores o biológicos.

Mahil et al. en su artículo publicado en *Lancet Rheumatology* obtuvo que el metotrexato podía disminuir la RS a la vacuna de Pfizer (Comirnaty®) en un grupo de 17 pacientes con enfermedades reumatológicas, pero no los tratamientos inmunosupresores o los biológicos (27 pacientes con terapias con anti-TNF y 25 pacientes con anti-IL-23), aunque concluye que serán necesarios más estudios de farmacovigilancia con datos de la vida real para constatar este hecho²¹.

Otros estudios publicados también con datos de pacientes con enfermedades reumatológicas y musculoesqueléticas que reciben tratamiento biológico con anti-TNF obtuvieron al igual que en nuestro estudio que dichas terapias no influyeron en la generación de anticuerpos tras la vacuna, aunque por el contrario sí que encontraron que el tratamiento con corticoides, rituximab o abatacept estuvieron asociados a una menor inmunidad frente a la vacuna. En nuestro estudio solo 3 pacientes estaban en tratamiento con corticoides en el momento de la vacunación por lo que no podemos confirmar estos hallazgos²²⁻²⁴.

Respecto a la seguridad de la vacuna, los estudios previamente publicados en población con EII con vacunas con tecnología RNAm, como el estudio de Botwin et al. describieron que un 62% de los pacientes sufrió EA tras la segunda dosis de la vacuna, siendo los EA más frecuentes dolor en el punto de administración (56%), astenia (45%), cefalea (34%) o fiebre (29%)^{25,26}. Estos datos coinciden con los datos obtenidos en nuestro estudio, en los que globalmente un 51,3% de los pacientes tuvo EA asociados a la vacuna, siendo la frecuencia de dichos EA superior en pacientes en los que se administraron vacunas con tecnología RNAm que los pacientes vacunados con vacunas basadas en vector con adenovirus. En nuestro caso los EA más frecuentes fueron dolor en el punto de vacunación 45,9%, astenia 25,9%, fiebre 25,9%, cefaleas 16,3%, mialgias 14,1% y malestar 15,6%.

Respecto a la gravedad de estos EA, en nuestro estudio la totalidad de ellos fueron leves a diferencia de lo publicado en el estudio anteriormente citado en el que 24 de 246 pacientes tuvieron 53 EA serios tras la segunda dosis. Esto puede ser debido a la definición de gravedad ya que estos autores consideraban como EA grave aquel que limitaba las actividades diarias, aunque solo 3 de los 24 pacientes que lo sufrieron realmente necesitaron ingreso hospitalario por

esta causa. En nuestro caso, el criterio fue más estricto ya que consideramos EA grave solo aquel que supusiese la hospitalización o muerte del paciente, cosa que no ocurrió en ninguno de nuestros pacientes. Por tanto, aunque el desarrollo de EA fue frecuente, estos fueron asumibles y superaron a las posibles complicaciones asociadas a una infección por SARS-CoV-2.

Por último, respecto a las limitaciones del estudio, no podemos descartar con total certeza que algunos de los resultados positivos IgG fuesen debidos a una infección posterior a la vacunación debido a que no se realizó serología frente a la envoltura o nucleocápside y la proteasa en estos pacientes, aunque sí podemos confirmar que ninguno de los pacientes tenía o había tenido síntomas compatibles con la infección en el momento de la determinación ni pruebas diagnósticas positivas previas (test de antígenos, PCR o serología).

Además, debe tenerse en cuenta que esta serie fue llevada a cabo antes de la aparición de la variante ómicron, en un momento en el que la incidencia de la infección en la población de referencia era baja.

Conclusiones

Un tercio de los pacientes con EII no consiguió desarrollar anticuerpos con la pauta vacunal inicial frente al SARS-CoV-2. La respuesta a las vacunas basadas en tecnología RNAm fue superior, y estuvo relacionada con la edad, siendo mayor en los pacientes más jóvenes. El tipo de tratamiento empleado para la EII no influyó en la RS. Los fármacos inmunosupresores y biológicos no disminuyeron la RS. Aunque más de la mitad de los pacientes presentaron EA con la vacuna, estos fueron leves todos los casos.

El presente trabajo se ha llevado a cabo en la conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki) para experimentos con seres humanos. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían firmado el Consentimiento Informado específico para el contacto telemático por motivos de su EII y además fueron informados verbalmente y por escrito en un lenguaje inteligible, los objetivos y requerimientos del estudio. Dichas explicaciones incluyeron información completa acerca de la naturaleza, objetivo, posibles riesgos y beneficios del estudio y se le permitieron hacer las preguntas que consideraron oportunas, así como se informaron de su total libertad para retirarse en cualquier momento del estudio.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

A. Algaba ha sido ponente, ha recibido una beca de investigación u honorarios de asesoría de MSD, Lilly, Roche, Takeda y Janssen.

F. Bermejo ha sido ponente, consultor y miembro asesor o ha recibido financiación para investigación de MSD, Abbvie, Takeda, Janssen, Pfizer, Biogen, Amgen, Ferring, Faes Farma, Tillotts Pharma, Chiesi, Gebro Pharma.

I. Guerra ha desempeñado como ponente o consultor para Takeda, Kern pharma, Abbvie y Janssen.

Ninguno de los conflictos de interés declarados se relaciona directamente con el manuscrito actual.

Bibliografía

- Guerra I, Algaba A, Jiménez L, Aller MM, Garza D, Bonillo D, et al. Incidence, clinical characteristics, and evolution of SARS-CoV-2 infection in patients with inflammatory bowel disease: A single-center study in Madrid, Spain. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:25–33.
- Algaba A, Guerra I, Castro S, Bermejo F. SARS-CoV-2 infection in patients with inflammatory bowel disease in the second-third wave and its comparison with data of first wave of pandemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2021. S0210-5705(21)00306-X.
- GETECCU. Comunicado de GETECCU-GETEII-ACCU en relación a la vacunación frente a SARS-CoV-2 en pacientes con EII [consultado 1 Feb 2022]. Disponible en: <https://geteccu.org/comunicado-de-geteccu-accu-en-relacion-a-la-vacunacion-frente-a-sars-cov-2-en-pacientes-con-enfermedad-inflamatoria-intestinal-eii>.
- Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1460–6, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.79>. PMID: 23034605.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:1824–35.
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2 S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:2187–201.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
- Ramasamy MN, Minassian AM, Ewe KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2020;396:1979–93.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–16.
- Ben-Tov A, Banon T, Chodick G, Kariv R, Assa A, Gazit S, Collaborators of the Maccabi Institute for Research & Innovation COVID-19 Task Force. BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine effectiveness in patients with inflammatory bowel disease: Preliminary real-world data during mass vaccination campaign. *Gastroenterology*. 2021;161:1715–7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.076>, e1.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021;384:1412–23.
- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:1824–35.
- Frasca D, Blomberg BB. Aging affects human B cell responses. *J Clin Immunol*. 2011;31:430–5.
- Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;75:435–8.
- Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021;21:2719–26.
- Lev-Tzion R, Focht G, Lujan R, Mendelovici A, Friss C, Greenfeld S, et al. COVID-19 vaccine is effective in inflammatory bowel disease patients and is not associated with disease exacerbation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun; 20(6): e1263–e1282. Published online 2021 Dec 23. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.026.
- Kennedy NA, Simeng L, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, et al. Infliximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70:1884–93.
- Wong SY, Dixon R, Martinez Pazos V, Gnjjatic S, Colombel JF, Cadwell K, ICARUS-IBD Working Group. Serologic response to messenger RNA Coronavirus Disease 2019 vaccines in inflammatory bowel disease patients receiving biologic therapies. *Gastroenterology*. 2021;161:715–8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.025>, e4.
- Melmed GY, Botwin GJ, Sobhani K, Li D, Prostko J, Figueiredo J, et al. Antibody responses after SARS-CoV-2 mRNA vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 2021;174:1768–70, <http://dx.doi.org/10.7326/M21-2483>. Epub 2021 Oct 12.
- Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown A, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: A cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e627–37.
- Boyarsky BJ, Ruddy JA, Connolly CM, T Ou M, A Werbel W, Garonzik-Wang JM, et al. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>, published online March 23.
- Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1330–8.
- Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, Werbel WA, Christopher-Stine L, Garonzik-Wang J, et al. High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1351–2.
- Botwin GJ, Li D, Figueiredo J, Cheng S, Braun J, McGovern DPB, Melmed GY, et al. Adverse Events After SARS-CoV-2 mRNA vaccination among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1746–51.
- Spiera E, Agrawal M, Ungaro R. COVID-19 mRNA vaccine short-term safety in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2022;162:987–8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.004>.