

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
MASTER UNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN EN
ATENCIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“INMUNOGENEICIDAD A LARGO
PLAZO DE LA VACUNA BNT162b2 DE
PFIZER EN PERSONAS
INSTITUCIONALIZADAS EN
RESIDENCIAS DE MAYORES”

TATIANA VIVES RAMIREZ
TUTORA: ADRIANA LOPEZ PINED

RESUMEN

A finales de 2020 se inició la campaña masiva de vacunación de los grupos más vulnerables, priorizando a los mayores institucionalizados en centros sociosanitarios con la vacuna BNT162b2 de Pfizer. La vacunación frente a la COVID-19 en este colectivo ha tenido una efectividad entre el 81%-88%, evitando unos 17.000 casos de COVID-19 y unas 3.500 muertes en este colectivo. Sin embargo esto no es indicativo de que la inmunidad generada por la vacuna sea perdurable en el tiempo. El objetivo de este proyecto, es evaluar la inmunogenicidad a largo plazo de la vacuna BNT162b2 de Pfizer contra la COVID-19 en población geriátrica institucionalizada mediante la determinación de anticuerpos IgG. Para ello se va llevar a cabo un estudio observacional prospectivo multicéntrico. La población de estudio la constituirán residentes institucionalizados en residencias geriátricas del área VI de salud de la Región de Murcia. Con los resultados obtenidos se podrá determinar si los receptores de la vacuna BNT162b2 de Pfizer mantienen en el tiempo anticuerpos frente a la COVID-19. Hecho que permitirá mejorar no sólo la crisis sanitaria sino también a nivel económico y social.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Vacunas COVID-19, INMUNIDAD, PERSONAS MAYORES, RESIDENCIAS DE ANCIANOS.

ABSTRACT

At the end of 2020, the massive vaccination campaign for the most vulnerable groups began, prioritizing the elderly institutionalized in social and health centers with Pfizer's BNT162b2 vaccine. Vaccination against COVID-19 in this group has been effective between 81%-88%, avoiding about 17,000 cases of COVID-19 and about 3,500 deaths in this group. However, this is not indicative of the immunity generated by the vaccine being durable over time. The objective of this project is to evaluate the long-term immunogenicity of Pfizer's BNT162b2 vaccine against COVID-19 in the institutionalized geriatric population by determining IgG antibodies. To this end, a multicenter prospective observational study will be carried out. The study population will be constituted by institutionalized residents in geriatric residences of area VI of health of the Region of Murcia. With the results obtained, it will be possible to determine whether the recipients of Pfizer's BNT162b2 vaccine maintain antibodies to COVID-19 over time. This will make it possible to improve not only the health crisis but also at an economic and social level.

Key Word: COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 VACINES, OLDER PEOPLE, CARE HOME, INMUNITY

INDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. JUSTIFICACION	6
3. PREGUNTA EN FORMATO PICO:	8
4. OBJETIVOS.....	8
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:	8
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	8
5. DISEÑO DE ESTUDIO	8
a. Diseño del estudio	9
b. Población de estudio.....	9
c. Método de recogida de datos.....	10
d. Descripción del seguimiento	11
e. Variables de estudio.....	11
f. Cálculo del tamaño de la muestra.....	12
g. Análisis estadístico.....	13
6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.....	13
7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
8. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS	16
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	16
10. CRONOGRAMA.....	17
11. PERSONAL QUE PARTICIPARA EN EL ESTUDIO.....	18
12. INTALACIONES Y MATERIAL	19
13. PRESUPUESTO	19
BIBLIOGRAFIA.....	20
ANEXOS.....	24

1. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la comisión de salud y sanidad de Wuhan, informó sobre un grupo de casos de neumonía cuya etiología era desconocida. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. Y el 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante de esta neumonía, un nuevo tipo de virus de la familia coronaviridae, que paso a denominarse SARS-CoV-2^{1,2}. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia mundial³. Desde el inicio hasta fecha de hoy se han notificado más de 3 millones de casos en España⁴.

La infección por SARS-CoV2, es el causante de la enfermedad COVID-19, siendo los síntomas más frecuentes, fiebre, tos, y sensación de falta de aire. También puede manifestar síntomas digestivos. Y en casos más graves puede causar neumonías, fallo renal e incluso la muerte. La mayor parte de los casos graves que requieren ser hospitalizados y las defunciones se concentran en las personas de mayor edad. Los factores que pueden contribuir a aumentar este riesgo, son la presencia de comorbilidades y la vida en residencias cerradas^{4, 5, 6}.

Existe evidencia de que las personas mayores que viven en centros sociosanitarios son más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2, y han experimentado tasas altas de mortalidad sobre todo en la primera ola de la pandemia^{5,6}. Los factores de riesgo importantes son la edad avanzada, las comorbilidades que junto a un entorno cerrado con contacto estrecho con otros residentes y personal sociosanitario, favorece la transmisión del virus de unos a otros^{5,6}. Otros factores que hacen que este colectivo sea más vulnerables son, entre otros, menos recursos diagnósticos, la alta carga de trabajo, falta de preparación del personal en cuanto a medidas de prevención y control de la infección⁷.

Se ha observado, que en varias residencias de mayores un alto porcentaje de residentes son asintomáticos con cargas virales altas, otro factor que favorece la transmisión^{8,9}, ya que cuando se da la voz de alarma y aparecen los primeros síntomas es demasiado tarde para contener la transmisión. Efecto que se ha observado hasta 6 días antes del desarrollo de síntomas^{7,8,9}.

Desde el inicio de la pandemia varias compañías farmacéuticas comenzaron a desarrollar vacunas contra la COVID-19. En España, a fecha 7 de mayo 2021, se dispone de 4 vacunas autorizadas por la comisión europea. Siendo Comirnaty, de Pfizer/BioNTech, autorizada el 21 de diciembre de 2020; vacuna de Moderna, autorizada el 6 de enero de 2021; Vaxzevria, de AstraZeneca, autorizada el 29 de enero de 2021 y vacuna de Janssen/Johnson & Johnson, autorizada el 11 de marzo de 2021¹³. Las cuatro vacunas han mostrado adecuados niveles de eficacia y seguridad¹⁴.

En España entre el 27 de diciembre de 2020 y el 27 de mayo 2021, se ha notificado al registro de vacunación COVID-19 la administración de al menos una dosis a un total de 17.707.320, el 37,3% de la población. El 18,6% (8.804.363) de la población ha recibido la pauta de vacunación completa ²². A finales de 2020 comenzaron las campañas masivas de vacunación priorizando a los más vulnerables, mayores institucionalizados en centros sociosanitarios, siendo estos los más castigados por la pandemia.

Del total de personas institucionalizadas en centros sociosanitarios, unas 415.046 personas (99,3%) han recibido al menos una dosis y el 92% ya ha recibido la pauta de vacunación completa¹⁴. Casi todas las personas con 80 años o más han sido vacunados con al menos una dosis y el 96,4% con pauta completa¹⁴. El cupo de edad de entre 70-79 años vacunados con al menos una dosis alcanza el 90% y el 69,1% la franja de edad entre 60-69 años¹⁴.

Actualmente a nivel nacional se ha evaluado la efectividad de la vacunación en residentes de centros sociosanitarios con la vacuna BNT162b2 de Pfizer. Uno de los estudios evalúa la efectividad de la vacuna frente a la infección por SARS-CoV-2 y otro a parte de evaluar la efectividad frente a la infección analiza las variables de hospitalización y muerte ^{19,20}. Estos estudios aportan datos importantes, arrojando luz para este colectivo. La vacunación frente a la COVID-19 en centros de mayores ha tenido una efectividad frente a la infección entre el 81%-88% ^{19,20}. También la vacunación ha sido efectiva para la prevención.

La vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores ha tenido una efectividad frente a la infección por SARS-CoV-2 entre 81% y 88% según el tipo de estudio. También, la vacunación ha sido efectiva para la

prevención de eventos graves (71%) y muerte (82%)^{19,20}. Todo esto puede estar relacionado con una disminución de la transmisión del virus. La campaña de vacunación en residencias ha evitado un mínimo de 17.000 casos de COVID-19 y 3.500 fallecimientos. Todo esto ha hecho a su vez que se haya logrado una inmunidad indirecta de aquellos residentes que no se habían vacunado, disminuyendo en un 80% el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2^{19,20}.

Estudios presentados por Pfizer demuestran que su vacuna BNT162b2, al menos genera una protección que dura seis meses con una efectividad contra el virus de un 91% y un 95% contra los síntomas más severos de la infección por SARS-CoV-2²¹. Se necesitan más datos poder determinar si la protección de la vacuna tiene una duración de más 6 meses, sobre todo en personas mayores de 65 años. Para ello Pfizer va a comenzar un nuevo estudio para asegurar si es necesaria una tercera dosis de refuerzo. Este estudio se centra en las personas que ya participó en los primeros ensayos de Pfizer/BioNTech, divididos en dos grupos de edad (personas entre 65-85 años y personas 18-55)²¹.

En cuanto a los efectos secundarios, Pfizer en su estudio informó que los efectos secundarios tanto locales como sistémicos de la vacuna, se daban con más frecuencia en jóvenes que mayores de 55 años²¹. La reacción local más frecuente fue dolor en el lugar de punción. Y los eventos sistémicos que se dieron con más frecuencia fueron fatiga, dolor de cabeza y fiebre²¹. Como hipótesis esto podría deberse a que las personas de mayor edad tienen el sistema inmunológico más debilitado que los jóvenes y por ello las reacciones son mínimas, pero para determinar esta hipótesis se requiere que se hagan estudios sobre este tema.

2. JUSTIFICACION

La pandemia de la COVID-19 está causando elevados costes económicos y humanos a nivel mundial. Por lo que disponer a corto plazo de una o varias vacunas eficaces y seguras, que puedan utilizarse como una estrategia es fundamental para reducir el impacto de la pandemia e intentar restablecer el funcionamiento normal de la sociedad.

En España la estrategia de vacunación priorizó la inoculación de la vacuna en internos y personal sociosanitario de residencias de ancianos, colectivo que más ha sufrido las consecuencias de la pandemia. La vacunación de este colectivo comenzó a finales de diciembre de 2020 con la inoculación de la vacuna BNT162b2 de Pfizer y acabo a finales de enero de 2021.

Aunque ya existe evidencia sobre la efectividad de la vacuna, se necesita más información para determinar cuánto dura la protección en este colectivo. La administración de una tercera dosis de la vacuna permitiría garantizar una mejor respuesta a otras variantes del virus, y reforzar la respuesta inmunitaria frente a la infección por SARS-CoV-2. No debemos olvidar que aunque la vacunación presente altas tasas de efectividad existe un porcentaje de personas que pueden enfermar e incluso morir. Según el CDC (Centro para el control y la Prevención de Enfermedades) de EEUU, 5.800 personas han contraído la COVID-19 tras recibir las dos dosis de la vacuna. De ellas, 74 fallecieron y 396 requirieron hospitalización. Pero como más de 75 millones de personas han sido vacunadas, los contagios suponen el 0,008%, los ingresados el 0,0005% y las muertes el 0,0001%. Más del 40% de estos contagios se dieron en personas mayores de 60 años²⁴.

Este estudio se plantea a partir de que en una de las residencias geriátricas de la región de Murcia, realizara un barrido de test serológico y detectara que un grupo de residentes no presentaba, o el test no detectaba, inmunidad IgG+. Se sabe que los test serológicos no son específicos para detectar inmunidad post-vacunal, pero si sirvió de orientación y plantear numerosas cuestiones acerca del perfil de inmunización. A priori, parece ser que la edad podría ser un factor predisponente tanto en la inmunización como en la aparición y gravedad de los efectos secundarios. Sería interesante valorar si otras variables infuyen en el perfil de inmunización.

Por lo tanto, conocer el grado de protección y prevención que consigue la vacuna BNT162b2 de Pfizer después de 6 meses en población de edad avanza es fundamental para la prevención de futuros brotes en residencias de mayores, así como, de eventos graves y muertes por COVID-19. Por otro lado, conocer que variables pueden estar asociadas a un perfil de inmunidad baja.

3. PREGUNTA EN FORMATO PICO:

P: Población geriátrica institucionalizada en residencias geriátrica

I (E): Vacuna COVID-19

C: No aplica

O: Anticuerpos Ig G a largo plazo

En población geriátrica institucionalizada en residencias ¿la vacuna contra la COVID-19 genera inmunidad duradera en el tiempo frente a la enfermedad?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar la inmunogenicidad a largo plazo de la vacuna BNT162b2 de Pfizer contra la COVID-19 en población geriátrica institucionalizada mediante la determinación de anticuerpos IgG

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar el perfil de inmunidad baja.
- Describir los efectos adversos tras la vacuna BNT162b2 de Pfizer contra la COVID-19 en población geriátrica institucionalizada por grupos de edad.
- Describir los efectos adversos tras la vacuna BNT162b2 de Pfizer contra la COVID-19 en trabajadores de las residencias geriátricas.
- Comparar los efectos adversos tras la vacuna BNT162b2 de Pfizer contra la COVID-19 de población geriátrica institucionalizada con los trabajadores de las residencias.

5. DISEÑO DE ESTUDIO

a. Diseño del estudio

Para la consecución del objetivo principal, se llevará a cabo un estudio *observacional prospectivo multicéntrico*. Y para dar respuesta a los objetivos secundarios se realizará un estudio *observacional retrospectivo multicéntrico*

b. Población de estudio

La población de estudio estará constituida por residentes institucionalizados en residencias geriátricas que pertenezcan al área VI de salud de la Región de Murcia (siete residencias geriátricas) y que estén vacunados contra la COVID-19. Además, para llevar a cabo los objetivos secundarios se incluye en la población de estudio a los trabajadores de las residencias geriátricas.

Criterios de inclusión

- Personas institucionalizadas en residencia geriátricas.
- Vacunados contra la COVID-19 con **BNT162b2 de Pfizer**
- Para los objetivos secundarios, además: se considerará a trabajadores de las residencias geriátricas vacunados frente a la COVID-19 con BNT162b2 de Pfizer.
- Vacunados desde finales de diciembre 2020 a finales enero 2021
- Mayores de 20 años.

Criterios de exclusión

- Haber sido positivo en la enfermedad COVID-19, confirmada con PCR o test de antígenos, previo a la vacunación.
- Presencia de anticuerpos IgG, confirmados con test serológico o serología sanguínea, antes de la vacunación.
- Personas vacunadas con otras vacunas que no sea **BNT162b2 de Pfizer.**
- Personas vacunadas con una única dosis de la vacuna.

c. Método de recogida de datos

La vacunación masiva en la Región de Murcia, frente a la COVID-19 de personas institucionalizadas en residencias y sus trabajadores comenzó a finales de diciembre de 2020 y finalizó a finales de enero de 2021.

Por lo que para iniciar el estudio y comenzar la recogida de datos, inicialmente se mantendrá una reunión con los directivos de los centros, donde se les explicará el tipo de estudio que se llevará a cabo. Si aceptan participar en el estudio, los directivos serán los encargados de recoger los consentimientos informados (Anexo I), tanto de los residentes como de los trabajadores, que quieran participar en el estudio. También se encargaran de proporcionar la información del documento donde se anotaron los efectos secundarios durante los tres días posteriores de la administración tanto de la primera dosis como la segunda dosis de la vacuna (Anexo II), según recomendaban las autoridades sanitarias, de las personas que acepten participar en el estudio.

Por lo tanto para la consecución del primer objetivo, conocer la inmunogenicidad a largo plazo de la vacuna **BNT162b2 de Pfizer**, se va a realizar un estudio observacional prospectivo.

Se sabe que la inmunidad de la vacuna **BNT162b2 de Pfizer**, se mantiene unos 6 meses desde la administración de la segunda dosis. Por lo tanto el estudio comenzará a partir de los 7 meses desde la administración de la segunda dosis de la vacuna (entre el 1 de agosto y 1 de septiembre de 2021).

Para determinar la durabilidad de la inmunidad se realizará un seguimiento en el tiempo de los participantes en el estudio, mediante la determinación de anticuerpos IgG en sangre por técnica de laboratorio ELISA.

Se realizará una analítica serológica todos los meses durante un año hasta que se dé una de las siguientes situaciones: que el nivel de anticuerpos IgG no se detecte, que se administre una nueva dosis de la vacuna por indicación de las autoridades sanitarias.

En la segunda parte del estudio se pretende conocer y comparar los efectos secundarios que puedan aparecer en la población de estudio.

(residentes y trabajadores), tanto tras la primera como segunda dosis de la vacuna BNT162b2 de Pfizer.

Por lo tanto, de forma retrospectiva se recogerán los datos registrados en los documentos de efectos secundarios que han rellenado tanto residentes como trabajadores, tras la administración de primera y segunda dosis de la vacuna (Anexo II). Este documento fue rellenado durante las 72h posteriores a la inoculación de la vacuna.

Los directivos de los centros residenciales serán los encargados de recopilar y enviar en un documento Excel con las variables basales del estudio al investigador principal solamente al inicio del estudio. Además serán los encargados de comunicar todos los meses al investigador si se dan casos de contagios por COVID-19 entre residentes o trabajadores el tiempo que dure el estudio. También aportarán el anexo II al investigador, en el cual están anotados los efectos secundarios padecidos por residentes y trabajadores, datos necesarios para el objetivo secundario.

El investigador principal junto con dos enfermeras investigadoras más se encargarán realizar las extracciones sanguíneas de los residentes una vez al mes. Posteriormente el investigador responsable del estudio recogerá los resultados de laboratorio y los anotará en un documento Excel para su posterior análisis con el resto de variables.

d. Descripción del seguimiento

Para llevar a cabo el objetivo principal del estudio se llevará a cabo un seguimiento de los pacientes una vez al mes y al final del estudio para recoger las variables de seguimiento (basales y de seguimiento).

e. Variables de estudio

La variable respuesta del estudio es la inmunidad (IgG) generada por la vacuna **BNT162b2 de Pfizer**. Mediante la realización de análisis serológicos por

técnica ELISA se determinará el nivel de anticuerpos IgG en sangre una vez al mes de los residentes participantes.

- variables del estudio basales:
 - Edad (años)
 - Sexo (Hombre/mujer)
 - Comorbilidades
 - Fecha primera dosis (dd/mm/aa)
 - Fecha segunda dosis (dd/mm/aa)
 - Medicación concomitante
- Variables de seguimiento específicas del objetivo primario:
 - Anticuerpos IgG (A partir del séptimo mes de la segunda dosis de manera mensual mediante analítica sanguínea).
 - Infección por COVID-19 (sí/no), es su caso (sintomático/asintomático), ingreso hospitalario (sí/no), ingreso en UCI (sí/no), defunción (si/no).
- Variables específicas de los objetivos secundarios:
 - Efectos secundarios tras la primera y segunda dosis durante las 72h posteriores a la inoculación de la vacuna: dolor e inflamación en la zona de punción, fiebre, cefalea, vómitos, diarrea, artralgias, mialgias, inflamación de ganglios, etc.

f. Cálculo del tamaño de la muestra.

La población inicial es de 1040 individuos. De ellos, se estima que un 85% están vacunados con pauta completa, quedando una marco muestral de 884 individuos. Para calcular el tamaño muestral se va a realizar a través de la fórmula para una población finita. Aplicando la fórmula se obtiene un tamaño muestral de 269 individuos.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

n: tamaño de la muestra:

Z²: Nivel de confianza. 95%: 1.96

p: variabilidad positiva: 0,5

q: variabilidad negativa: 0,5

N: tamaño de la población: 884

d: precisión de error: 0,05

g. Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se utilizara el programa software SPSS. Las variables cuantitativas se describirán mediante la media, desviación típica, máximos y mínimos, mientras que las variables cualitativas se describirán con frecuencias relativa y absoluta.

Se realizará una representación grafica de los niveles de anticuerpos IgG en el tiempo hasta fin de estudio. Se analizará la asociación de las diferentes variables (edad, sexo, medicación, comorbilidades) con la variable respuesta del estudio (presencia de anticuerpos IgG y efectos secundarios). Mediante el análisis multivariante se identificará el perfil de baja inmunización. Se realizara un análisis multivariado, con un nivel de confianza del 95% y una probabilidad de error de ($p < 0,05$).

Para el análisis estadístico de los objtevos secundarios, se describirá los efectos secundarios tanto del los residentes como de los trabajadores por separado mediante frecuencias y porcentajes. Posteriormente se realizará una análisis bivariante para realizar la comparación entre ambos grupos (residentes y trabajadores), con un nivel de confianza del 95% y una probabilidad de error de ($p < 0,05$).

6. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Desde que la enfermedad COVID-19 causada por el virus SARS-Cov2, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020, ha tenido decenas de millones de afectados a nivel mundial². Siendo los adultos mayores junto con el profesional sanitario de primera línea los que más tasas de infección y mortalidad han presentado³.

Tras el desarrollo y administración de vacunas frente a la COVID-19^{15,16}, es importante realizar estudios que evalúen la inmunogenicidad a largo plazo de las vacunas. Concretamente en población geriátrica institucionalizada en residencias que son los que mayormente ha sufrido las consecuencias devastadoras de la pandemia.

Los resultados de este estudio podrían arrojar datos importantes en cuanto a la durabilidad de la inmunidad de la vacuna de BNT162b2 de Pfizer en la población geriátrica en residencias, establecer que grupos de edad presentan una mayor o menor inmunidad. A su vez poder ver si el sexo influye en la inmunización. O si otras variables tenidas en cuenta en este estudio, influye en el perfil de inmunización.

Conociendo el nivel de anticuerpos que presenta los residentes y sus trabajadores se puede extremar las precauciones e intentar evitar que la infección por SARS-Cov2 entre en la residencias de ancianos y que tenga consecuencias devastadoras como las que han sufrido al inicio de la pandemia.

También permitirá saber si las residencias mantiene en el tiempo la inmunidad de rebaño entre su colectivo. Y en qué momento se necesitaría la administración de nuevas dosis de la vacuna o sino es necesario y la inmunidad se mantiene.

Con los resultados obtenidos podremos saber la duración de la eficacia y efectividad de la vacuna en ésta población, permitiendo que la pandemia se contenga no sólo a nivel sanitario sino también a nivel económico y social.

7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en las diferentes bases de datos. Estas bases de datos eran, Medline, a través del buscador Pubmed, WOS (Web Of Science), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Elsevier, Cochrane plus, Dialnet (Universidad de La Rioja, España), google académico, también se buscó en la página del IMSERSO (Instituto de Mayores y Servicios Sociales), en la revista científica The New England journal of medicine, en la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, en la base de datos del Ministerio Español de Sanidad, en la página del Servicio Murciano de Salud.

También se realizó una búsqueda inversa de revisión de las referencias de los estudios identificados, incluidos o excluidos.

Dicha búsqueda fue realizada en el período temporal comprendido entre febrero 2021 y mayo 2021.

Para delimitar las palabras clave se utilizaron los descriptores de HONselec y del lenguaje natural, fueron los siguientes: COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-19 VACINES, OLDER PEOPLE, CARE HOME, INMUNITY

Para limitar la búsqueda se filtró los estudios por:

- Fecha de publicación: Artículos desde el 2019 hasta ahora, se priorizo la cercanía temporal de las investigaciones.
- Idioma: Estar publicados en Español o Inglés.
- Tipos de estudios: Artículos, manuales, tesis doctorales, informes, todos ellos debían tener acceso libre.

Debido a que la COVID-19 es un tema de aparición reciente y que aún se tiene mucho desconocimiento y se siguen desarrollando todo tipo de estudios, en éste estudio se tuvo en cuenta todos los artículos disponibles que hablaran sobre la COVID-19, de las vacunas frente a la enfermedad y su afectación a la población.

Se descartó aquellos artículos que aunque hablaban de la infección por SARS-Cov2, no estaba relacionados con el tema de estudio.

Los operadores booleanos utilizados fueron el AND y OR, para combinar los términos de búsqueda. El operador booleano NOT, no fue empleado en las cadenas de búsquedas.

Las cadenas de búsqueda empleadas fueron:

- "COVID-19" OR "COVID-19 VACCINES",
- "COVID-19" AND "COVID-19 VACCINES"
- " COVID-19 VACCINES" AND " OLDER PEOPLE"
- " COVID-19 VACCINES" OR "INMUNITY
- "COVID-19" AND "OLDER PEOPLE" AND "HOME CARE"
- "SARS-CoV-2" AND "OLDER PEOPLE" AND "HOME CARE"

8. LIMITACIONES Y POSIBLES SEGOS

- Puesto que la selección de la muestra se realizará de una sola área geográfica de Murcia se dificulta la extrapolación de los resultados a la población general, produciéndose un sesgo de selección.
- Dadas las cualidades sociodemográficas específicas de nuestra población, la validez externa es baja no pudiendo extrapolar los resultados a poblaciones con diferentes características.
- Se han tenido en cuenta las posibles pérdidas de seguimiento durante el calculo del tamaño muestral.
-

9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio cumple con los requisitos de la declaración del Helsinki para investigación en humanos. Se solicitará valoración al Comité Ético de Investigación del Área VI (Vega Media del segura) de Murcia.

El estudio que se pretende realizar no presenta riesgo para la salud de los pacientes. Ya que lo único que se va a realizar es una analítica mensual a los sujetos de estudio. No existen riesgos asociados a la extracción de sangre. Este procedimiento lo realizará un profesional experto de la forma habitual, puede ser incómodo, ocasionalmente puede producir cierto dolor y, raramente, desmayo.

Si el comité de ética lo requiere se dispondrá de un seguro de responsabilidad civil para los participantes. Los resultados obtenidos pueden ser beneficiosos al conocer la carga de anticuerpos IgG en el tiempo y a su vez servirá para determinar la efectividad de la vacuna.

Antes de comenzar el estudio se entregará una hoja de información y consentimiento informado (Anexo I) del estudio que será explicado al paciente y familiares por parte del investigador del estudio. El consentimiento será firmado por duplicado, quedándose el sujeto de estudio una copia del mismo.

El estudio garantiza el tratamiento, almacenamiento y utilización de datos que cumple con la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de “Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales”, así como el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo al tratamiento de datos personales, así como cualquier norma y/o legislación que le sea de aplicación

10. CRONOGRAMA

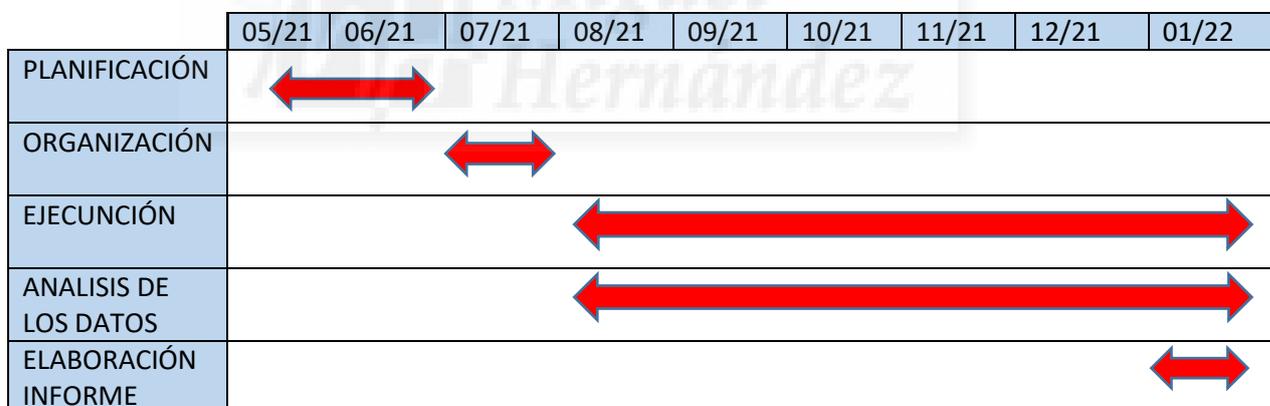


DIAGRAMA DE GANTT

Tras la aprobación del proyecto de estudio por parte del comité de bioética, el investigador responsable del estudio se pondrá en contacto con los directivos de los centros residenciales para proponerles que sus residentes y trabajadores participen en el estudio que se pretende llevar a cabo.

La ejecución del estudio comenzará entre el 1 de Agosto de 2021 y el 1 de Septiembre de 2021.

Previamente investigador irá centro por centro informando tanto a residentes/familiares como a los trabajadores de los objetivos del estudio (Julio 2021).

Una vez que acepten participar en el estudio a través del consentimiento informado, el investigador principal, extraerá un listado con los sujetos que cumplen con los criterios para participar en el en el estudio (Agosto 2021).

Seguidamente se establece las fechas para la extracción de las serologías sanguíneas a los residentes. La extracción de sangre se realizará todos los días 30 de cada mes, de esta manera se asegura que todos los participantes cumplen los 30 días desde la administración de la segunda dosis (mes exacto). Por lo que la primera extracción sanguínea será el 30 de Agosto de 2021.

Las extracciones sanguíneas seguirán una secuencia mensual hasta que no se detecte anticuerpos o que las autoridades Sanitarias indiquen la administración de una nueva dosis.

En la primera extracción de sangre el investigador principal aprovechará para recoger el documento Excel aportado por los directivos de los centros donde se encuentran recogidas las variables basales del estudio de los participantes. También obtendrá el Anexo II de los efectos secundarios tras la administración de la primera como segunda dosis de la vacuna, tanto de trabajadores como de residentes. Ambos documentos se recopilaran al inicio del estudio y una única vez.

El investigador principal a mes vencido emitirá un informe con los resultados obtenidos tras los análisis estadísticos.

11. PERSONAL QUE PARTICIPARA EN EL ESTUDIO

En el desarrollo del proyecto de investigación además de participar la población de estudio, participará entre otros:

- Investigador principal: además de organizar y dirigir el estudio, se encargará de realizar la extracción sanguínea a los residentes, recabar datos, se reunirá con los directores de los centros y por último realizará el análisis de los datos obtenidos.

- Equipo de enfermería (2 enfermeras y el investigador principal): serán las encargadas de ir a los centros residenciales a realizar las extracciones sanguíneas y posteriormente llevarlas a los laboratorios colaboradores.
- Directores de los centros, además de ser el enlace de conexión entre las residencias y el investigador principal, serán los encargados de citar los días de analíticas a sus residentes. Además aportarán los datos necesarios que el investigador principal requiera.
- Laboratorios Hospital La Vega Grupo HLA y Hospital Universitario Morales Meseguer, ellos serán encargados de analizar las analíticas sanguíneas y reportar los resultados al investigador principal.

12. INTALACIONES Y MATERIAL

Para el desarrollo del estudio no se requiere de instalaciones específicas, sino que las analíticas sanguíneas se realizarán en las propias residencias geriátricas, es decir el equipo de enfermería junto con el investigador se desplazarán por los distintos centros y realizará las extracciones sanguíneas, en los lugares que los directores de los centros hallan habilitado para ello.

La única instalación específica necesaria, será los laboratorios de análisis clínicos para la realización de las serologías.

En cuanto al material necesario que se necesitará, agujas, jeringas, tubos serológicos, y neveras para transporte de los tubos de analítica.

13. PRESUPUESTO

El gasto económico de material y personal será mínimo, todo el material necesario (tubos para analíticas agujas, jeringas, etc) serán aportados por los laboratorios del Hospital La Vega Grupo HLA y Hospital Universitario Morales Meseguer (SMS).

El personal de enfermería para la realización de las analíticas participará de forma voluntaria y procederá del Hospital La Vega Grupo HLA.

BIBLIOGRAFIA.

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Palabras de apertura del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre COVID-19 - 11 de marzo de 2020 (<https://www.who.int/directorgeneral/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>).
4. Ministerio de sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de covid-19. Informe nº 78. Situación covid-19. 12, May 2021. Disponible: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID19/INFORMES%20COVID19%202021/Informe%20n%C2%BA%2078.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2012%20de%20mayo%20de%202021.pdf>
5. Adelinacoe et al. Mortality associated with COVID-19 outbreaks in care homes: early international evidence [Internet]. Resources to support community and institutional Long Term Care responses to COVID-19. 2020 [citado 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-carehomes-early-international-evidence/>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID19) in the EU/EEA and the UK – ninth update [Internet]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirusdisease-2019-covid-19-pandemic-ninth-update>

7. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 27 de marzo de 2020;
8. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 24 de abril de 2020.
9. Kimball A, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 4 de abril de 2021];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6913e1.htm>
10. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 24 de abril de 2020.
11. Ontario et al. Takes Immediate Steps to Further Protect Long-Term Care Residents and Staff During COVID-19 Outbreak. Disponible en: <https://news.ontario.ca/opo/en/2020/04/ontario-takes-immediate-steps-to-further-protect-long-term-care-residents-and-staff-during-covid-19.html>
12. Ministerio de Sanidad. Estrategia de vacunación COVID-19 en España. Vacunas que se van distribuyendo y administrando. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
13. Ministerio de sanidad. Informe vacunación COVID-19. Gestión integral de la vacunación COVID-19 del 27/12/2020 a 27/05/2021. Consultado 29/05/2021. Enlace: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20210528.pdf
14. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020;383:2439-2450.
15. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. Marzo 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.09.20245175v1>).

16. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* 2020;396:535-44. doi:10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
17. Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *BMJ* 2020;371:m4509. doi: 10.1136/bmj.m4509.
18. Grupo de Trabajo de Efectividad Vacunación COVID-19. Análisis de la efectividad y el impacto de la vacunación frente a COVID-19 en residentes de centros de mayores en España. 25 de abril de 2021. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Efectividad_Residentes_Centros_Mayores_Informe.pdf
19. Cabezas C, Coma E, Mora-Fernández N, et al. Effects of BNT162b2 mRNA Vaccination on COVID-19 Disease, Hospitalisation and Mortality in Nursing Homes and Healthcare Workers: A Prospective Cohort Study Including 28,594 Nursing Home Residents, 26,238 Nursing Home Staff, and 61,951 Healthcare Workers in Catalonia. *The Lancet* (Preprint 9 April 2021). Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3815682
20. Emma C Pared, María Wu, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet* June 03, 2021;396(21):6736-6744. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00448-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00448-7/fulltext)
21. Fernando P. Polack, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19 consultado:24/04/2021 Disponible: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577?articleTools=true>.
22. Meseret Birhane, CDC; et al. Covid-19 Vacunas Breakthrough Infections Notificadas a los CDC — Estados Unidos, del 1 de enero al 30 de abril de 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:792–793. Doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7021e3>



ANEXOS

ANEXO I: INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN DEL ESTUDIO

El siguiente documento cumple con la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de “Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales”, así como la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y con la Ley 14/2007 de investigación biomédica.

D./Dña, de años de edad y con DNI nº, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer mi participación para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación “**inmunogeneicidad a largo plazo de la vacuna bnt162b2 de Pfizer en personas institucionalizadas en residencias de mayores**”, dirigido por Tatiana Vives Ramirez, realizado en los centros residenciales que pertenecen al área VI de la Región de Murcia.

Si tuviera alguna cuestión que plantear acerca del estudio puede ponerse en contacto con los investigadores a través del correo tatiana.vives@grupohla.com.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán sometidos a tratamiento en virtud de su consentimiento con fines de investigación científica. El plazo de conservación de los datos será el mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio o proyecto. Para garantizar condiciones óptimas de privacidad, los datos podrían ser sometidos a anonimización o seudoanonimización. En todo caso, la información identificativa que se pudiese recabar será eliminada cuando no sea necesaria.

He sido también informado que puedo abandonar en cualquier momento mi participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello me suponga perjuicio alguno.

Tomando ello en consideración, **otorgo mi consentimiento** a que esta recogida de datos tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Murcia, a de de 20....

Fdo. D/Dña _____

ANEXO II: REGISTRO EFECTOS SECUNDARIOS
VACUNACIÓN

CENTRO/ RESIDENCIA :			
Nombre y Apellidos			
Datos de filiación del usuario			
Fecha de vacunación	DOSIS 1		DOSIS 2
Profesional que administra la vacuna			
Lote de vacuna; número de identificación de dosis administrada.			
Fecha de registro de efectos adversos (uno por día de cuarentena Día 0, Día 1, Día 2)	DIA 0	DIA 1	DIA 2
Efectos adversos detectados(señalar con una X)			
A) Efecto adverso local:	DIA 0	DIA 1	DIA 2
Dolor en el punto de inyección		<input type="checkbox"/>	
Enrojecimiento en el punto de inyección		<input type="checkbox"/>	
Inflamación en el punto de inyección		<input type="checkbox"/>	
B) Efecto adverso que se puede confundir con infección por coronavirus:	DIA 0	DIA 1	DIA 2
Cansancio o malestar general			
Dolor de cabeza			
Dolor muscular			
Dolor articular			
Escalofríos			
Diarrea			
Vómitos			
Temperatura de 37.1º-37.9C			
Temperatura mayor de 38ºC			
Disminución del nivel de conciencia			
Deterioro significativo de la situación basal que sugiera proceso infeccioso			
Otros:			
Otros efectos adversos:	DIA 0	DIA 1	DIA 2
Reacción cutánea generalizada (enrojecimiento, habones, picor...)			
Inflamación de los párpados y/o labios			
Anafilaxia			
Ganglio inflamado			
Parálisis facial periférica			

Resultado y fecha del primer test de antígeno (sólo en el caso de efectos adversos B).	Fecha de realizacion del test	
	Resultado del test Ag	
Clínica al final de la cuarentena:	SI	
	NO	
Resultado y fecha del segundo test de antígeno (sólo en el caso de efectos adversos B).	Fecha de realizacion del test	
	Resultado del test Ag	
Resultado y fecha de PCR (sólo en el caso de efectos adversos B).	Fecha de realizacion de PCR	
	Resultado de PCR	

