



## RESPUESTA A LA VACUNACIÓN CONTRA EL COVID-19 E IMPACTO NEGATIVO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. RESULTADOS DE UN ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO DE GETECCU (VACOVEII)

Ana Belén Julián Gomara<sup>1</sup>, Diego Casas Deza<sup>1</sup>, Raquel Vicente Lidón<sup>1</sup>, Belén Beltrán<sup>2</sup>, Eugeni Domenech<sup>3</sup>, Ana Gutiérrez Casbas<sup>4,5,6</sup>, Miriam Mañosa<sup>3</sup>, Yamile Zabana<sup>5,7</sup>, Eva Caudevilla Biota<sup>8</sup>, Pilar Corsino Roche<sup>1,8</sup>, Eva María Sierra Moros<sup>1</sup>, Laura Franco Fobe<sup>9</sup>, Silvia Pina Echevarría<sup>9</sup>, Elena García González<sup>10</sup>, Erika Alfambra<sup>8,11</sup>, Viviana Laredo<sup>11</sup>, Beatriz Sicilia<sup>12</sup>, Lorena Arias<sup>12</sup>, Belén Doñate Boroa<sup>13</sup>, Lucia Madero Velázquez<sup>4</sup>, Rocío Ferreiro Iglesias<sup>14</sup>, Antonia Palmero Pérez<sup>15</sup>, Margalida Calafat<sup>3,5</sup>, Saioa Rubio Iturria<sup>16</sup>, Irene Moraleja Yudego<sup>17</sup>, Yolanda Ber Nieto<sup>18</sup>, Sandra García Mateo<sup>11</sup>, Javier Gisbert<sup>5,19,20</sup>, Manuel Barreiro de Acosta<sup>14</sup> y Santiago García López<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante.

<sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). <sup>6</sup>Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa. <sup>8</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). <sup>9</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>10</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

<sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Obispo Polanco, Teruel. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Galdakao-Usansolo. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital San Jorge, Huesca. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>20</sup>Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa), Universidad Autónoma de Madrid.

### Resumen

**Introducción:** La mayoría de estudios sobre efectividad de la vacuna contra el COVID-19 en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evalúa los niveles de anticuerpos a corto plazo y no utiliza las recomendaciones más recientes como punto de corte de seroconversión. Nuestro objetivo fue evaluar la respuesta a los 6 meses utilizando dichas recomendaciones y valorar el efecto de la terapia inmunosupresora (TIS) sobre dicha respuesta.

**Métodos:** Estudio español multicéntrico, prospectivo y de casos y controles promovido por GETECCU, en el que se incluyen pacientes con EII mayores de 18 años que han recibido la pauta completa de vacunación contra el COVID-19. No se incluyeron aquellos sujetos con infección COVID previa, pero tampoco se excluyeron para el análisis si la infección fue posterior. La variable principal fue la efectividad humoral (títulos de anticuerpos frente a SARS-CoV-2 antiespícula, IgG anti-S) y la tasa de seroconversión (definida por encima del umbral de protección de 260 BAU/mL) a los 6 meses después de la pauta completa inicial de vacunación (medición en laboratorio centralizado). Se

analizó el efecto de la TIS ajustado por edad, tipo de vacuna e infección por COVID. Los grupos de tratamiento considerados para el análisis fueron: pacientes sin TIS (sin tratamiento o únicamente bajo salicilatos), inmunomoduladores (IMM) en monoterapia, anti-TNF en monoterapia, anti-TNF en combinación con IMM, ustekinumab y antiintegrina.

**Resultados:** Se incluyeron 313 pacientes con EII (46% con colitis ulcerosa y 53% con enfermedad de Crohn, mediana de edad 49 años) completamente vacunados: vacunas no ARNm (14%), vacunas ARNm (86%). La terapia basal fue: 124 pacientes sin TIS, 54 con IMM en monoterapia, 67 con anti-TNF en monoterapia, 21 con anti-TNF combinada con IMM, 28 con ustekinumab y 19 con antiintegrina. Los títulos medios de IgG anti-S fueron significativamente más bajos en los pacientes tratados con anti-TNF en comparación con los pacientes sin TIS ( $p < 0,05$ ). En el análisis multivariable, los títulos más bajos de anticuerpos se asociaron de forma independiente con el tratamiento anti-TNF, vacunas no ARNm y edad avanzada. Dentro de los pacientes sin infección por COVID durante el seguimiento, encontramos tasas de seroconversión muy bajas en los pacientes con anti-TNF (14,1%), ustekinumab (31%) e IMM en monoterapia (35%), en comparación con los pacientes sin TIS (51%). En el análisis multivariable, el tratamiento con anti-TNF, ustekinumab e IMM en monoterapia, así como las vacunas no ARNm y la edad avanzada, se asociaron de forma independiente con menores tasas de seroconversión.

**Conclusiones:** La seroconversión de anticuerpos inducida por la vacuna COVID-19 en los pacientes con EII, medida a los 6 meses y de acuerdo con títulos  $> 260$  BAU/ml como umbral de protección, fue claramente más baja en nuestro estudio que lo informado en estudios previos, con un profundo impacto negativo de algunas terapias inmunosupresoras, principalmente anti-TNF.