

Prevalencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer y trabajadores de la salud vacunados con dos dosis de BNT162b2 o AZD122. Análisis de propensión

Rodrigo Villaseñor-Echavarrí,^{1,2} Daniel De la Rosa-Martínez,^{1,3} Emmanuel Frías-Jiménez,⁴ Alexandra Martín-Onraet,¹ Alonso Cruz-Cruz,⁴ Luis Alonso Herrera-Montalvo⁴ y Diana Vilar-Compte^{1*}

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Cancerología; ²Escuela de Medicina, Universidad Panamericana; ³Plan de Estudios Combinados en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ⁴División de Investigación, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, Mexico

Resumen

Antecedentes: La vacunación es la intervención más efectiva para reducir la carga de enfermedad por SARS-CoV-2; sin embargo, persisten brechas en el conocimiento en relación con la respuesta inmunológica de los pacientes con cáncer (PC). **Objetivos:** Evaluar la respuesta humoral (anticuerpos anti-S) en PC y trabajadores de salud (TS) vacunados con dos dosis de la vacuna BNT162b2 o AZD122. **Material y métodos:** Se cuantificaron anticuerpos poliespecíficos contra la proteína de espiga de SARS-CoV-2 (anti-S) y se efectuó una puntuación de propensión 1:1 para equilibrar las características basales. Se realizaron regresiones logísticas múltiples para evaluar el efecto de las variables relacionadas con la respuesta humoral. **Resultados:** Se incluyeron 127 PC (22 %) y 439 TS (78 %). Ambas poblaciones desarrollaron anticuerpos anti-S en respuesta a la vacunación. La vacuna de ARNm (BNT162b2) se asoció a mayor probabilidad de mostrar concentraciones de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL, mientras que el cáncer activo se relacionó con menor probabilidad de presentar títulos altos de anticuerpos. **Conclusiones:** La vacuna BNT162b2 se asoció a respuesta humoral mayor. Es necesario contar con más información y estrategias de vacunación en pacientes inmunosuprimidos. Es relevante la selección de los mejores biológicos para esta población y considerar las características individuales.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos. Cáncer. Personal de salud. Respuesta humoral. SARS-CoV-2. Vacunas.

Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in cancer patients and healthcare workers vaccinated with two doses of BNT162b2 or AZD122. A propensity analysis

Abstract

Background: Vaccination is the most effective intervention for reducing the burden of SARS-CoV-2-related disease; however, gaps in knowledge regarding cancer patients (CPs) immune response persist. **Objectives:** To evaluate the humoral response (anti-S antibodies) in CPs and healthcare workers (HCWs) vaccinated with two doses of BNT162b2 or AZD122 vaccines. **Material and methods:** Polyspecific anti-SARS-CoV-2 spike protein (anti-S) antibodies were quantified, and a 1:1 propensity score was used to balance baseline characteristics. Multiple logistic regressions were carried out to evaluate the effect of humoral response-related variables. **Results:** One-hundred and twenty-seven CPs (22 %) and 439 HCWs (78 %) were included. Both populations developed anti-S antibodies in response to vaccination. The mRNA-based vaccine (BNT162b2) was associated with higher odds of having anti-S antibody titers $\geq 1,000$ U/mL, while active cancer was related to a lower probability of developing high antibody titers. **Conclusions:** The BNT162b2 vaccine was associated with a higher humoral response.

*Correspondencia:

Diana Vilar-Compte
E-mail: diana_vilar@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 15-01-2023

Fecha de aceptación: 07-06-2023

DOI: 10.24875/GMM.M23000780

Gac Med Mex. 2023;159:293-302

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

It is necessary for more information and vaccination strategies to be available for immunosuppressed patients in order to select the best biologics for this population based on individual characteristics.

KEYWORDS: Antibodies. Cancer. Healthcare workers. Humoral response. SARS-CoV-2. Vaccines.

Antecedentes

La infección por SARS-CoV-2 comprende características clínicas que van desde infección asintomática hasta enfermedad multisistémica grave.¹ Los pacientes con cáncer y COVID-19 tienen mayor riesgo de resultados adversos,^{2,3} especialmente aquellos con neoplasias malignas hematológicas, quimioterapia activa y enfermedad metastásica.⁴⁻⁷

La vacunación es la estrategia más eficaz para reducir la carga que representa COVID-19, tanto por los casos graves como por la hospitalización y la mortalidad. Sin embargo, todavía quedan brechas de conocimiento sobre la eficacia de los diferentes tipos de vacunas contra COVID-19 en los pacientes con cáncer, quienes parecen tener una respuesta subóptima en comparación con las personas no inmunodeprimidas.^{8,9} Además, los casos de cáncer están aumentando rápidamente en México y en todo el mundo, lo que se suma a la urgencia de estudiar la respuesta inmune a la vacunación en esta población.¹⁰⁻¹² Teniendo en cuenta estos factores, las estrategias de vacunación adecuadas y los esquemas de inmunización personalizados para pacientes con cáncer son de especial importancia.

En México, al cierre de 2021, siete vacunas contra COVID-19 habían sido aprobadas para su uso en personas ≥ 18 años y más de 70 % de la población había recibido dos dosis de vacunas contra COVID-19, cuyos tipos incluyen vacunas de ARNm, vacunas basadas en vectores virales y vacunas de virus inactivados. La Secretaría de Salud de México centralizó el programa nacional de inmunización por edades y grupos ocupacionales de alto riesgo. Con base en esta estrategia, primero se vacunaron los trabajadores de la salud, seguidos de las personas ≥ 60 años. Los pacientes con cáncer no fueron priorizados para la vacunación temprana, ni para recibir un tipo específico de vacuna.

Todavía se necesita información sobre la efectividad de la vacuna contra COVID-19 en pacientes con cáncer y conocer la respuesta inmunológica a las diferentes alternativas de los biológicos para COVID-19. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la respuesta humoral, determinada por la cuantificación

de anticuerpos poliespecíficos contra la proteína espiga (anti-S) y las características asociadas después de la inmunización contra SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer y trabajadores de la salud de un centro oncológico de referencia en México.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

En noviembre de 2021 se llevó a cabo un estudio transversal en el Instituto Nacional de Cancerología, un centro de atención y enseñanza de tercer nivel en la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes con cáncer y trabajadores de la salud mayores de 18 años con un régimen de dos dosis de la vacuna BNT162b2 o AZD122 contra SARS-CoV-2. Todos los sujetos que aceptaron participar completaron un cuestionario electrónico en el que se investigaron variables sobre las vacunas contra SARS-CoV-2, comorbilidades y características demográficas. Respecto a los pacientes con cáncer, se recolectaron variables adicionales del expediente clínico electrónico, incluido el tipo de cáncer, su estadificación y tratamiento.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (No-2022/013). Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para la extracción de sangre y asentimiento para el cuestionario.

Pruebas de serología

Los títulos de anticuerpos anti-S de SARS-CoV-2 se cuantificaron mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia con un autoanализador Cobas e411 (Roche). Los títulos se obtuvieron en unidades por mililitro (UI/mL), en una escala de 0.80 a 250 UI/mL. Todas las muestras por debajo del umbral inferior de detección se consideraron negativas; las que rebasaron el umbral de detección superior se diluyeron (1:300) para estimar la concentración exacta de anticuerpos anti-S.

Se realizó un análisis de subgrupos con una muestra aleatoria de pacientes con cáncer y trabajadores de la salud para evaluar las diferencias en la respuesta humoral (títulos de anticuerpos anti-S) según

la infección previa por SARS-CoV-2, determinada por la positividad para anticuerpos antinucleocápside (anti-N) de SARS-CoV-2.

Definiciones

El uso de quimioterapia se clasificó como quimioterapia citotóxica, terapia dirigida o inmunoterapia durante el mes anterior a la vacunación. El cáncer activo se definió como pacientes con un diagnóstico reciente o bajo tratamiento relacionado con el cáncer. En este estudio, la respuesta humoral se refiere a la producción de anticuerpos anti-S poliespecíficos. Una respuesta inmunológica humoral baja se definió como títulos de anticuerpos anti-S < 1000 UI/mL. La infección previa por SARS-CoV-2 se definió como seropositividad a los anticuerpos contra SARS-CoV-2 (anti-N).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo análisis descriptivo en el que reportamos frecuencias y proporciones de las variables cualitativas, así como mediana y cuartiles 1 y 3 (Q1-Q3) de las variables continuas. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar los títulos de anticuerpos anti-S de SARS-CoV-2 entre los grupos, y se utilizó una escala logarítmica para visualizar los datos. Se empleó la prueba exacta de Fisher o χ^2 para comparar proporciones, según correspondiera.

En los estudios observacionales, el efecto del tratamiento o la exposición a menudo puede ser influido por las características iniciales del paciente. Por lo tanto, evaluamos el impacto del diagnóstico de cáncer y el tipo de vacuna en la respuesta humoral con una puntuación de emparejamiento de propensión, para lo cual se utilizó un algoritmo de emparejamiento del valor (vecino) más cercano 1:1 y calculamos la diferencia de medias estandarizada (DME) para cuantificar el grado de equilibrio. Este enfoque asigna el control más cercano a cada caso de tratamiento en sus respectivas puntuaciones de propensión, y ayuda a reducir el sesgo asociado a la asignación no aleatoria de la exposición, siempre que la distribución de algunas covariables medidas sea similar entre la exposición y no exposición de los individuos.¹³

El modelo para el efecto del diagnóstico de cáncer se equilibró por edad, hipertensión, sexo, tipo de vacuna y tiempo desde la vacunación, mientras que

el efecto del tipo de vacuna en los pacientes con cáncer se equilibró por edad, sexo, tiempo desde la vacunación, *status* oncológico y uso de quimioterapia. Posteriormente se realizaron modelos de regresión logística múltiple para doble ajuste con el fin de reducir el efecto de las variables mal equilibradas (DME > 0.1), como se sugirió anteriormente.¹⁴ Se utilizó la prueba de Nagelkerke para evaluar la bondad de ajuste y la razón de momios (RM) con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %) para el tamaño del efecto. Se utilizaron pruebas de dos colas y un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los gráficos y análisis estadísticos se realizaron en el programa RStudio, versión 4.1.2.

Resultados

Características clínicas y demográficas

Se incluyeron 566 personas: 127 pacientes con cáncer (22 %) y 439 trabajadores de la salud (78 %); 410 fueron mujeres (72 %) y la mediana de edad fue de 45 años (Q1-Q3 = 33-54). Otras características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1.

Entre los trabajadores de la salud, 10 sujetos (8 %) tenían diabetes mellitus y 19 (15 %), hipertensión. En el grupo de pacientes con cáncer, nueve (7 %) presentaban neoplasias hematológicas y 118 (93 %), neoplasias sólidas. La neoplasia maligna más frecuente fue el cáncer de mama ($n = 36$ pacientes, 28 %), seguida del cáncer colorrectal ($n = 10$ pacientes, 8 %) y el de próstata ($n = 8$ pacientes, 6 %). Veinticuatro (19 %) pacientes recibieron quimioterapia citotóxica y cuatro (3 %), inmunoterapia o terapia dirigida dentro de los 30 días posteriores a la administración de la vacuna contra SARS-CoV-2; ninguno había recibido terapia anti-CD20 o trasplante de células madre hematopoyéticas. En cuanto al estado del cáncer, 47 pacientes (37 %) tenían enfermedad activa. Diez (8 %) tenían diabetes mellitus, y 18 (14 %), hipertensión.

Títulos de anticuerpos anti-S de SARS-CoV-2

Se detectaron anticuerpos anti-S en 561 individuos (99 %) y solo cinco (1 %) tenían serología negativa: cuatro trabajadores de la salud (1 %) y un paciente con cáncer (1 %). La mediana del título de anticuerpos anti-S fue mayor en los trabajadores de la salud

Tabla 1. Características basales de pacientes con cáncer y trabajadores de la salud y emparejamiento de puntuación de propensión

Variable	Antes del emparejamiento					Después del emparejamiento				
	PC (n = 127)		TS (n = 439)		p	PC (n = 127)		TS (n = 127)		DME
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)						
Edad (años)	57(49-65)		41 (32-51)		< 0.001	57 (49-65)		52 (46-59)		0.403
Tiempo desde la vacunación (días)	206 (112-249)		147 (113-198)		< 0.001	119 (107-204)		147 (113-198)		0.003
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Sexo										
Mujer	91	72	319	73	0.822	91	72	94	74	0.053
Hombre	36	28	120	27		36	28	33	26	
Comorbilidad										
Diabetes mellitus	10	8	22	5	0.218	10	8	8	6	N/A
Hipertensión	19	15	34	8	0.013	19	15	13	10	0.143
Tipo de vacuna										
BNT162b2	54	43	301	69	< 0.001	54	43	53	42	0.016
AZD122	73	57	138	31		73	57	74	58	

DME: diferencia de medias estandarizada; N/A: no aplica; PC: pacientes con cáncer; Q1-Q3: cuartiles 1-3; TS: trabajadores de la salud.

(2544 UI/mL, Q1-Q3 = 1188-7488) que en los pacientes con cáncer (1827 UI/mL, Q1-Q3 = 396-6402), $p = 0.002$, como puede apreciarse en la Figura 1A. Después de la estratificación por tipo de vacuna, los pacientes con cáncer presentaron títulos de anticuerpos más bajos; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticas (Figura 1B). La mediana del título de anticuerpos fue de 1888 UI/mL (Q1-Q3 = 927-5408) en el grupo de pacientes con cáncer y de 2586 UI/mL (Q1-Q3 = 1311-8383) en los trabajadores de la salud que recibieron la vacuna BNT162b2 ($p = 0.127$); y 1788 UI/mL (Q1-Q3 = 235-7162) en los pacientes con cáncer y 2473 UI/mL (Q1-Q3 = 737-6848) en los trabajadores de la salud inmunizados con AZD122 ($p = 0.277$). El tiempo entre la vacunación y la cuantificación del título de anticuerpos anti-S fue mayor en los trabajadores de la salud (206 días) *versus* los pacientes con cáncer (148 días), $p < 0.001$. Se observó una mayor proporción de pacientes con títulos de anticuerpos ≥ 1000 UI/mL en los trabajadores de la salud ($n = 351$ pacientes, 80 %) que en los pacientes con cáncer ($n = 82$ pacientes, 65 %), $p < 0.001$.

Coincidencia de puntuación de propensión en la respuesta humoral alta (títulos de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL)

Después de emparejar los grupos, se compararon 176 pacientes con cáncer y 176 trabajadores de la salud para evaluar el efecto del diagnóstico de

cáncer en la respuesta humoral. En el modelo de regresión logística multivariante, la vacuna BNT162b2 se asoció a mayor probabilidad de títulos séricos de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL (RMa = 3.60, IC 95 % = 1.79-7.53, $p < 0.001$) en comparación con la vacuna AZD122 (prueba de Nagelkerke = 0.116). No se observaron diferencias conforme a la edad, sexo, comorbilidad o tiempo desde la vacunación (Tabla 2).

En el segundo modelo, se emparejaron 54 pacientes con cáncer vacunados con BNT162b2 y 54 vacunados con AZD122 para examinar los efectos del tipo de vacuna en la respuesta humoral (Tabla 3). Los pacientes con cáncer que recibieron BNT162b2 presentaron más probabilidades de tener títulos de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL en comparación con los inmunizados con AZD122 (RMa = 3.56, IC 95 % = 1.46-9.26, $p = 0.006$). Además, el cáncer activo se asoció a menor probabilidad de títulos altos de anticuerpos, definidos como ≥ 1000 UI/mL (RMa = 0.38, IC 95 % = 0.14-0.96, $p = 0.046$), prueba de Nagelkerke = 0.161. No se encontraron diferencias respecto a otras características clínicas relacionadas con el cáncer (Tabla 4).

Los anticuerpos contra el antígeno N se midieron en una muestra aleatoria de 327 sujetos que incluyó pacientes con cáncer y trabajadores de la salud para evaluar la infección previa por SARS-CoV-2: 178 (54 %) presentaron anticuerpos anti-N positivos y 149 (46 %) fueron negativos. En los pacientes con infección

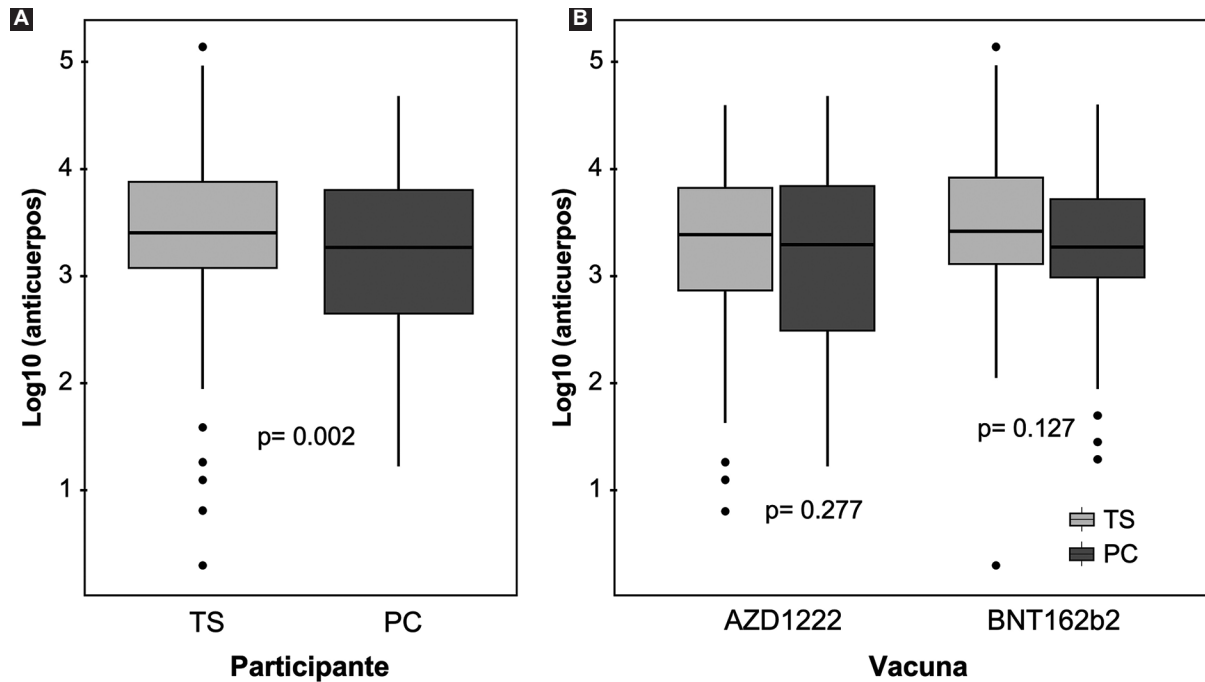


Figura 1. Títulos de anticuerpos contra proteína espiga de SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer y trabajadores de la salud. **A:** diferencias globales en títulos de anticuerpos. **B:** títulos de anticuerpos en pacientes con cáncer y trabajadores de la salud estratificados por tipo de vacuna.

Tabla 2. Análisis de regresión logística multivariable de variables asociadas a títulos de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL en pacientes con cáncer y trabajadores de la salud después de emparejamiento por puntuación de propensión

Variable	Respuesta alta (n = 179)		Respuesta baja (n = 75)		RMa (IC 95 %)	p
	Mediana (Q1-Q3)		Mediana (Q1-Q3)			
Edad (años)	54 (47-60)		57 (49-63)		0.97 (0.94-1.01)	0.184
Tiempo desde la vacunación (días)	145 (108-204)		128 (107-178)		0.99 (0.99-1.00)	0.810
	n	%	n	%		
Sexo						
Mujer	133	74	52	69	Referencia	0.404
Hombre	46	26	23	31	0.76 (0.41-1.44)	
Diagnóstico de cáncer	82	46	45	60	0.61 (0.33-1.09)	0.098
Comorbilidad						
Diabetes mellitus	12	7	6	8	0.89 (0.28-3.08)	0.852
Hipertensión	21	12	11	15	1.00 (0.40-2.61)	0.985
Tipo de vacuna						
AZD122	88	49	19	25	Referencia	< 0.001*
BNT162b2	91	51	56	75	3.60 (1.79-7.53)	

Q1-Q3: cuartiles 1-3; RMa: razón de momios ajustada.

previa por SARS-CoV-2, la mediana del título de anticuerpos anti-S fue de 8548 UI/mL (Q1-Q3 = 4538-17 751), mayor en comparación con la mediana observada en los individuos sin infección previa por SARS-CoV-2 (1488 UI/mL, Q1-Q3 = 594-2902), $p < 0.001$.

Además, se observaron títulos de anticuerpos anti-S más altos en individuos con infección previa por SARS-CoV-2 en ambos grupos. La mediana del título de anticuerpos para pacientes con cáncer con infección previa fue de 7974 UI/mL (Q1-Q3 = 3335-13814) *versus* 657 UI/mL (Q1-Q3 = 94-2982) en

Tabla 3. Características basales de los pacientes oncológicos vacunados contra SARS-CoV-2 y emparejamiento por puntuación de propensión

Variable	Antes del emparejamiento					Después del emparejamiento				
	Vacuna BNT162b2 (n = 54)		Vacuna AZD122 (n = 73)		p	Vacuna BNT162b2 (n = 54)		Vacuna AZD122 (n = 54)		DME
	Mediana (Q1-Q3)		Mediana (Q1-Q3)			Mediana (Q1-Q3)		Mediana (Q1-Q3)		
Edad (años)	59 (52-68)		57 (46-65)		0.065	59 (52-68)		59 (48-65)		0.273
Tiempo desde la vacunación (días)	168 (139-216)		121 (68-176)		< 0.001	169 (139-216)		140 (114-198)		0.509
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Sexo										
Mujer	36	67	55	75	0.283	36	67	39	72	0.120
Hombre	18	33	18	25		18	33	15	28	
Uso de quimioterapia	10	19	16	22	0.638	10	19	13	24	0.136
Estado de cáncer activo	25	46	25	34	0.169	25	46	21	39	0.150
Neoplasias hematológicas	5	9	4	5	0.412	5	9	4	7	0.067
Comorbilidad										
Diabetes mellitus	4	7	6	8	1.000	4	(7)	5	(1)	N/A
Hipertensión	8	15	11	15	0.968	8	(15)	9	(17)	N/A

DME: diferencia de medias estandarizada. N/A: no aplica. Q1-Q3: cuartiles 1-3.

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariable de variables asociadas a títulos de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL en pacientes con cáncer después de emparejamiento por puntuación de propensión

Variable	Respuesta alta (n = 68)		Respuesta baja (n = 40)		RMa (IC 95 %)	p
	Mediana (Q1-Q3)		Mediana (Q1-Q3)			
Edad (años)	57 (48-66)		62 (52-67)		0.96 (0.91-1.01)	0.162
Tiempo desde la vacunación (días)	153 (123-203)		167 (126-206)		0.99 (0.99-1.01)	0.970
	n	%	n	%		
Sexo						
Mujer	47	69	28	70	Referencia 0.98 (0.38-2.59)	0.982
Hombre	21	31	12	30		
Comorbilidad						
Diabetes mellitus	6	8	3	8	1.58 (0.26-10.94)	0.619
Hipertensión	10	15	7	18	0.96 (0.24-3.92)	0.954
Uso de quimioterapia	14	21	9	23	1.44 (0.47-4.67)	0.526
Estado de cáncer activo	25	37	21	53	0.38 (0.14-0.96)	0.046*
Neoplasias hematológicas	5	7	4	10	0.68 (0.15-3.19)	0.616
Tipo de vacuna						
AZD122	28	41	26	65	Referencia 3.56 (1.46-9.26)	0.006*
BNT162	40	59	14	35		

RMa: razón de momios ajustada. Q1-Q3: cuartiles 1-3

aquellos sin infección previa ($p < 0.001$). De manera similar, en los trabajadores de la salud, el título de anticuerpos fue mayor en aquellos con prueba de anticuerpos N positiva (8617 UI/mL; Q1-Q3 = 4602-20 385) versus aquellos con resultado negativo (1644

UI/mL; Q1-Q3 = 801-2919), $p < 0.001$. En el análisis de emparejamiento por puntuación de propensión que incluyó sujetos con anticuerpos anti-N, la vacuna BNT162b2 (RMa = 5.15, IC 95 % = 1.45-20.85, $p = 0.014$) y la infección previa por SARS-CoV-2 (RMa =

40.85, IC 95 % = 11.21-209.39, $p < 0.001$) se asociaron a títulos de anticuerpos anti-S más altos (Datos suplementarios).

Discusión

Este estudio evaluó la respuesta de anticuerpos en un subconjunto de pacientes con cáncer y trabajadores de la salud después de recibir las dos dosis iniciales de vacunas BNT162b2 o AZD122 contra SARS-CoV-2. La presente investigación es uno de los pocos estudios en la región que evalúa la respuesta a la vacunación en pacientes inmunocomprometidos.

México fue pionero en establecer convenios para adquirir y administrar un gran volumen de vacunas contra SARS-CoV-2. Los principales aspectos de esta estrategia fueron la priorización de la vacunación por edades y grupos de riesgo y la amplia disponibilidad de múltiples agentes biológicos para aumentar la cobertura.

Según lo establecido por el Programa Nacional de Vacunación, los grupos con exposición ocupacional de alto riesgo, como médicos, enfermeras y socorristas, fueron inmunizados en el primer trimestre de 2021, principalmente con la vacuna BNT162b2. Posteriormente, se inmunizó a la población general según el grupo de edad: adultos mayores en febrero-marzo de 2021, seguidos por los adultos de 50 a 59 años en abril-mayo, adultos de 40 a 49 años en mayo-junio y de 39 años o menos en la segunda mitad de 2021. Sin embargo, no se adoptó una estrategia precisa para pacientes con cáncer ni otras poblaciones inmunodeprimidas, lo que llevó a una amplia gama de esquemas de vacunas en estos grupos. Lo anterior proporcionó un marco interesante para evaluar la aceptación de la vacuna, así como la respuesta a la inmunización contra SARS-CoV-2 en los pacientes con cáncer, y ha permitido compararla con la de individuos no inmunocomprometidos, como es el caso de los trabajadores de la salud.

Las estrategias disponibles para evaluar la respuesta humoral a la vacunación incluyen ensayos comerciales basados en anticuerpos anti-S de SARS-CoV-2 y la cuantificación de anticuerpos neutralizantes virales. Aunque esta última refleja con mayor precisión el grado de protección contra el virus, los ensayos de anticuerpos anti-S son ampliamente utilizados debido a su mayor disponibilidad y menor costo. Además, la mayoría de las vacunas se dirigen a la proteína espiga viral y se ha observado

previamente una buena correlación entre los anticuerpos anti-S y los anticuerpos neutralizantes.^{15,16}

Otros estudios que compararon población no inmunocomprometida con población con cáncer encontraron una respuesta humoral más alta en los trabajadores de la salud (mediana de títulos de anticuerpos de 8581 UI/mL, Q1-Q3 = 2375-26 799 UI/mL) en comparación con pacientes con tumores sólidos (mediana de títulos de anticuerpos de 1794 UI/mL, Q1-Q3 = 6504-20 698 UI/mL) y neoplasias hematológicas (mediana de títulos de anticuerpos de 1128 UI/mL, Q1-Q3 = 188-11 115 UI/mL) inmunizados con vacunas BNT162b2 y mRNA-1273.⁸ De manera semejante, en un metaanálisis que incluyó a pacientes con cáncer inmunizados con dos dosis de vacunas diferentes, los autores informaron una menor probabilidad de seroconversión, tanto en neoplasias malignas sólidas (RR = 0.90, IC 95 % = 0.88-0.93, I² = 51 %) como hematológicas (RR = 0.63, IC 95 % = 0.57-0.69, I² = 88 %), en comparación con individuos sin inmunocompromiso.¹⁷

En nuestro estudio se identificó una buena respuesta inmunológica humoral a las vacunas contra SARS-CoV-2, tanto en los trabajadores de la salud como en los pacientes con cáncer. Solo cinco sujetos (1 %), cuatro trabajadores de la salud (1 %) y un paciente con cáncer (1 %) dieron negativo para el ensayo de serología. Aunque los trabajadores de la salud mostraron concentraciones medias de anticuerpos significativamente más altas en general, no se observaron diferencias significativas entre los grupos después de la estratificación por tipo de vacuna. Lo anterior podría estar relacionado con la heterogeneidad en las características clínicas y demográficas entre grupos, como edad, comorbilidad y tiempo desde la vacunación.

En nuestra cohorte, los participantes no fueron muestreados en el mismo intervalo de tiempo desde la vacunación. Para los trabajadores de la salud, la mediana del tiempo desde la inmunización hasta la cuantificación de anticuerpos fue más larga que en los pacientes con cáncer (206 en comparación con 147 días, $p < 0.001$). Sin embargo, a pesar de la diferencia en el intervalo de tiempo de vacunación, los trabajadores de la salud mantuvieron títulos de anticuerpos más altos. Por otro lado, la distribución de vacunas fue diferente entre grupos; BNT162b2 se administró principalmente a trabajadores de la salud (el grupo no inmunocomprometido). Además, los pacientes en el grupo de cáncer eran mayores en comparación con el grupo de trabajadores sanitarios. Para abordar este problema, realizamos un

emparejamiento en la puntuación de propensión para evaluar el impacto del diagnóstico de cáncer y el tipo de vacuna en la concentración de anticuerpos anti-S, sin que encontráramos diferencias entre los grupos. Lo anterior puede explicarse por la baja proporción de pacientes bajo quimioterapia activa, así como a la alta proporción de pacientes con tumores sólidos y el escaso número de pacientes con neoplasias hematológicas, debido en parte a la presencia de neoplasias activas, neoplasias hematológicas, quimioterapia citotóxica y uso frecuente de anticuerpos monoclonales anti-CD20.¹⁸

Similar a otros estudios, encontramos una asociación entre la vacuna BNT162b2 y la proporción de individuos con una respuesta humoral inmunológica alta (definida como títulos de anticuerpos anti-S ≥ 1000 UI/mL).¹⁹ Kang *et al.* encontraron títulos de anticuerpos anti-S más altos (1020 UI/mL, Q1-Q3 = 571.0-1631.0 *versus* 2360 UI/mL, Q1-Q3 = 1243-2500) y títulos mayores de anticuerpos neutralizantes (85.0 %, IC 95 % = 65.9-92.1 *versus* 95.8 %, IC 95 % = 94.4-96.6) en personas que recibieron BNT162b2 *versus* AZD122.²⁰ Este fenómeno podría explicarse por los mecanismos de las vacunas de ARNm, como la inducción de una respuesta persistente de células B en el centro germinal, lo que permite generar una mayor respuesta de inmunidad humoral.²¹ Además, en pacientes con antecedentes de COVID-19 o anticuerpos N, los títulos de anticuerpos S fueron más altos.

Aunque las vacunas de ARNm se han asociado a una respuesta inmune más robusta, su disponibilidad varía entre los países debido a que su producción es más compleja, su costo es elevado y a la cadena de frío requerida para su distribución. Al igual que otros países de América Latina, México diversificó el tipo de vacunas para lograr una amplia cobertura poblacional, lo que llevó a la adquisición de mayores cantidades de vacunas con base en vectores virales y virus inactivados. Conforme a nuestros hallazgos, destacamos la necesidad de evaluar la selección de vacunas en función de las características clínicas individuales, dado que algunos grupos parecen beneficiarse del uso de un tipo específico de vacuna más que de otras. Además, existe un beneficio potencial del uso de dosis más altas durante la vacunación primaria sobre la protección conferida en pacientes con cáncer.¹⁵ Sin embargo, es importante señalar que las comparaciones son difíciles de evaluar, ya que existe una falta de consenso sobre el umbral óptimo de la titulación de anticuerpos a partir de la cual existe

una protección óptima, así como escasa evidencia respecto a la inmunidad a largo plazo en poblaciones vulnerables.

Shapiro *et al.* observaron que 56 % de los pacientes con neoplasias hematológicas respondieron favorablemente a la vacunación de refuerzo; entre quienes no respondieron, 57 % estaba en tratamiento activo contra el cáncer.²² Del mismo modo, Hall *et al.* encontraron una inmunogenicidad significativamente mayor en las respuestas humoral y celular en un grupo de receptores de trasplantes después de la tercera dosis de la vacuna de ARNm.²³ Fendler *et al.* informaron un aumento significativo en los títulos de anticuerpos anti-S en pacientes con cáncer después de la tercera dosis de la vacuna BNT162b2.²⁴ Por su parte, Benjamini *et al.* demostraron que una cuarta dosis mejora la respuesta serológica en pacientes con leucemia.²⁵

Las vacunas de refuerzo en México, tanto para trabajadores de la salud como para pacientes con cáncer, estuvieron disponibles a principios de 2022, casi un año después de que los trabajadores de la salud fueran vacunados por primera vez contra SARS-CoV-2. Además, a mediados de 2022 se dispuso de una dosis adicional para los pacientes de alto riesgo y personas mayores; sin embargo, la distribución y las coberturas de vacunación fueron irregulares y no siempre accesibles a los grupos de alto riesgo, como sucedió con los pacientes con cáncer.

Debido a la naturaleza de este estudio, se pueden destacar varios posibles sesgos. Probablemente existió un sesgo de selección porque se invitó a las personas a participar durante la campaña de vacunación contra la influenza en fechas previamente definidas. Se ha reconocido que las personas que acuden regularmente a la vacunación tienen más interés en participar en estudios como el realizado, lo que deriva en un sesgo de selección. Además, la disponibilidad para el muestreo fue más fácil con los trabajadores de la salud en comparación con los pacientes con cáncer. Por otro lado, los pacientes vacunados estaban más a menudo en seguimiento del cáncer, lo que también introdujo un sesgo de selección hacia los tumores sólidos.

Nuestro estudio también tiene varias limitaciones. En primer lugar, fue observacional y se registró alta heterogeneidad, esperada por las características de los grupos de estudio. No obstante, este efecto se ajustó con una puntuación de propensión coincidente durante el análisis. En segundo lugar, nuestra investigación fue un estudio puntual de seroprevalencia,

por lo tanto, no se pudo examinar la dinámica de la respuesta humoral en diferentes momentos. En tercer lugar, existe una falta de consenso sobre el umbral óptimo de los títulos de anticuerpos para una protección adecuada contra la infección por SARS-CoV-2. Finalmente, en este estudio no se examinaron los anticuerpos neutralizantes o la inmunidad celular, cuyo papel al parecer es esencial en la respuesta a la vacuna.

Conclusiones

Este estudio exploró la respuesta inmunológica humoral a la inmunización contra SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer y trabajadores de la salud con vacunas basadas en adenovirus (AZD122) y ARNm (BNT162b2). Aunque todos los grupos desarrollaron anticuerpos anti-S en respuesta a la vacunación, BNT162b2 se asoció a mayor probabilidad de títulos de anticuerpos más altos. Además, el cáncer activo se asoció a menor respuesta humoral. Se necesitan nuevas estrategias de inmunización para lograr y mantener una respuesta adecuada a la vacunación entre las poblaciones inmunocomprometidas, como los pacientes con cáncer, que incluirían la selección de tipos de vacunas específicos en función de las características clínicas individuales, o bien, el aumento de las dosis de vacunas, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas y cáncer activo, quienes tienen un mayor riesgo de resultados adversos y muerte.

Información suplementaria

Los datos complementarios están disponibles en línea en *Gaceta Médica de México* en línea (DOI: 10.24875/GMM.23000038). Estos datos son proporcionados por los autores y publicados en línea para beneficio del lector. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación públicas, comerciales o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos o animales para este estudio.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis y la publicación de los datos clínicos adquiridos de forma rutinaria y no se requirió el consentimiento informado para este estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para la generación de texto. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este escrito, ni para la creación de imágenes, gráficos, tablas o sus correspondientes leyendas.

Bibliografía

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141-54. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7
- Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49:15-28. DOI: 10.1007/s15010-020-01509-1
- Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020;141:92-104. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.028
- Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;CD-20-0422. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335-7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- De la Rosa-Martínez D, Aranda-Audelo M, Martín-Onraet A, Islas-Muñoz B, Pérez-Jiménez C, Alatorre-Fernández P, et al. Clinical characteristics and outcomes in a cohort of oncologic patients with COVID-19 during the first year of the pandemic in Mexico. *Cancer Med.* 2022;cam4.4582. DOI: 10.1002/cam4.4582
- Tian Y, Qiu X, Wang C, Zhao J, Jiang X, Niu W, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2021;148:363-74. DOI: 10.1002/ijc.33213
- Figueiredo JC, Merin NM, Hamid O, Choi SY, Lemos T, Cozen W, et al. Longitudinal SARS-CoV-2 mRNA vaccine-induced humoral immune responses in patients with cancer. *Cancer Res.* 2021;81:6273-80. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3554
- Schmidt AL, Labaki C, Hsu CY, Bakouny Z, Balanchivadze N, Berg SA, et al. COVID-19 vaccination and breakthrough infections in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(3):340-6. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.006
- Asociación Mexicana de Lucha Contra el Cáncer [Internet]. México: 2020. Disponible en: <https://www.amlcc.org/>
- The Cancer Atlas [Internet]. EE. UU.: American Cancer Society; 2023. Disponible en: <https://canceratlas.cancer.org/>
- Furlan A, Forner G, Cipriani L, Vian E, Rigoli R, Gherlinzoni F, et al. COVID-19 in B cell-depleted patients after rituximab: a diagnostic and therapeutic challenge. *Front Immunol.* 2021;12:763412. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763412
- Beal SJ, Kupzyk KA. An introduction to propensity scores: what, when, and how. *J Early Adolesc.* 2014;34:66-92. DOI: 10.1177/0272431613503215
- Nguyen TL, Collins GS, Spence J, Daurès JP, Devereaux PJ, Landais P, et al. Double-adjustment in propensity score matching analysis: choosing a threshold for considering residual imbalance. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17:78. DOI: 10.1186/s12874-017-0338-0

15. Stampfer SD, Goldwater MS, Jew S, Bujarski S, Regidor B, Daniely D, et al. Response to mRNA vaccination for COVID-19 among patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2021;35:3534-41. DOI: 10.1038/s41375-021-01354-7
16. Jung K, Shin S, Nam M, Hong YJ, Roh EY, Park KU, et al. Performance evaluation of three automated quantitative immunoassays and their correlation with a surrogate virus neutralization test in coronavirus disease 19 patients and prepandemic controls. *J Clin Lab Anal*. 2021;35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23921>
17. Lee ARYB, Wong SY, Chai LYA, Lee SC, Lee MX, Muthiah MD, et al. Efficacy of covid-19 vaccines in immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022:e068632. DOI: 10.1136/bmj-2021-068632
18. Sakuraba A, Luna A, Micic D. Serologic response following SARS-COV2 vaccination in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Hematol Oncol*. 2022;15:15. DOI: 10.1186/s13045-022-01233-3
19. Thakkar A, González-Lugo JD, Goradia N, Gali R, Shapiro LC, Pradhan K, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. *Cancer Cell*. 2021;39:1081-1090.e2. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.06.002
20. Kang YM, Minn D, Lim J, Lee K-D, Jo DH, Choe K-W, et al. Comparison of antibody response elicited by ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccine. *J Korean Med Sci*. 2021;36:e311. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e311
21. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, Kim W, Schmitz AJ, Zhou JQ, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature*. 2021;596:109-13. DOI: 10.1038/s41586-021-03738-2
22. Shapiro LC, Thakkar A, Campbell ST, Forest SK, Pradhan K, González-Lugo JD, et al. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. *Cancer Cell*. 2022;40:3-5. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.11.006
23. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;385:1244-6. DOI: 10.1056/NEJMc2111462
24. Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wu M, Harvey R, Schmitt AM, et al. Omicron neutralising antibodies after third COVID-19 vaccine dose in patients with cancer. *Lancet*. 2022;399:905-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00147-7
25. Benjamini O, Gershon R, Bar-Haim E, Lustig Y, Cohen H, Doolman R, et al. Cellular and humoral response to the fourth BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL. *Eur J Haematol*. 2023;110:99-108. DOI: 10.1111/ejh.13878