



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

INDICE

Sumario

1 -INTRODUCCIÓN.....	3
2. - CARACTERÍSTICAS MUESTRALES.....	8
2.1 -Sexo.....	8
2.2 - Edad.....	9
2.3 - Grupo Sanguíneo.....	10
2.4 - Con-morbilidades.....	11
2.5 - Número de Con-morbilidades por persona.....	12
2.6 - Fumador.....	12
2.7 - Alergias.....	13
2.8 - Trabajador/a del servicio sanitario.....	13
3. - A LOS 3 y 6 MESES.....	14
3.1 - Variables categóricas vacunación.....	14
3.1.1 - Vacuna.....	14
3.1.2 - PCR/Antígeno/Anticuerpos positivos antes de la vacunación.....	14
3.1.3 - Reacciones adversas a la primera dosis.....	15
3.1.4 - Reacciones adversas a la 2ª dosis.....	15
3.1.5 - Reacciones adversas tanto en 1ª y 2ª dosis.....	16
3.2 - Estadística del título de anticuerpos en los distintos momentos temporales.....	16
3.2.1 - A los 14 días tras la 2ª dosis.....	16
3.2.2 - A los 3 Meses tras la 2ª dosis.....	17
3.2.3 - A los 6 Meses tras la 2ª dosis.....	17
3.2.4 - Diferencias por sexo.....	18
3.2.5 - Diferencias por edad.....	18
3.2.5.1 - A los 14 días.....	18
3.2.5.2 - A los 3 meses.....	19
3.2.5.3 - A los 6 meses.....	19
3.3 - Contrastes de hipótesis.....	19
3.3.1 - Nivel de títulos de anticuerpos a lo largo del tiempo.....	19
3.3.3 - Nivel de títulos en cada momento por edades.....	24
3.3.4 - Nivel de títulos en cada momento por tendencia.....	26
3.4 - Estadísticos del Incremento / Descenso del Título de Anticuerpos entre los distintos momentos temporales.....	28
3.4.1 - Sin distinción de edad /sexo.....	28
3.4.2 - Por sexo.....	31
3.4.3 - Por edad.....	33
3.5 - Correlaciones.....	35
3.5.1 - Correlaciones: título de anticuerpos a los 14 días: linfocitos-neutrófilos-N/L- grupos sanguíneos.....	35
3.5.2 - Correlaciones: Títulos de anticuerpos a los 3 meses.....	36



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

3.5.3 - Correlaciones: Títulos de anticuerpos a los 6 meses.....	38
4 - ESTUDIO A LOS 9 MESES.....	41
4.1 - Inmunidad celular.....	41
4.2 - Contraste de hipótesis.....	41
4.2.1 - Nivel de anticuerpos en la inmunidad celular.....	41
4.2.2 - No Infectados (no han dado positivo). Inmunidad celular.....	42
4.2.3 - Infectados. Inmunidad celular.....	42
4.3 - Correlaciones.....	44
4.3.3.1 - Correlación de linfocitos a los 9 meses tras 2ª dosis, todos los individuos.....	44
4.3.1.2 - Correlación N/L a los 9 meses.....	46
4.3.1.3 -Correlación neutrófilos. 9 meses tras la 2ª dosis.....	47
4.3.2 - Inmunidad celular relación sexo/edad/grupo sanguíneo/sanitario/no sanitario.....	49
4.3.2.1 - Sexo.....	49
4.3.2.2 - Edad.....	49
4.3.2.3 - Grupo sanguíneo.....	50
4.3.2.4 - Sanitario/No sanitario.....	50
4.4 - Tendencia de descenso del título de anticuerpos.....	51
4.5 - Elevación de títulos.....	51
5 - ESTUDIO DE INFECCIONES A LO LARGO DEL TIEMPO.....	53
5.1 - Generales.....	53
5.1.1 - Infectados 2ª dosis.....	53
5.1.1.1 - Infectados según el sexo.....	53
5.1.2 - Infectados tras la 3ª dosis.....	54
5.1.2.1 - Por sexo.....	55
5.1.3 - Infectados sintomáticos.....	56
5.2 - Contraste de Hipótesis.....	56
5.2.1 - Tipo de dosis administrada.....	56
5.2.2 - Infectado con la 3ª dosis.....	58
5.2.2.1 - Contraste de los infectados/linfocitos post 3ª dosis.....	58
5.2.2.2 - Contraste de los infectados/neutrófilos post 3ª dosis.....	58
5.2.2.3 - Contraste de los infectados/(N/L) post 3ª dosis.....	59
5.2.3 - Inmunidad Celular (IC).....	60
5.2.3.1 - Inmunidad celular respecto al nivel de anticuerpos 3 meses post 3ª dosis.....	60
5.2.3.2 - Inmunidad celular respecto a linfocitos 3 meses post 3ª dosis.....	60
5.2.3.3 - Inmunidad celular respecto a neutrófilos 3 meses post 3ª dosis.....	61
5.2.3.4 - Inmunidad celular respecto a N/L 3 meses post 3ª dosis.....	62
5.3 - Correlaciones.....	63
5.3.1 - Infectados en 2ª dosis vs 3ª dosis.....	63
5.3.1.1 - Por franjas de edad.....	63
5.3.1.2 - Por sexo.....	63
6 - RESUMEN.....	65
7 - AGRADECIMIENTOS.....	66



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

1 -INTRODUCCIÓN

Antes de comenzar el programa de vacunación del personal del Centro Oncológico de Galicia (COG), el Servicio de Análisis Clínicos ideó y puso en marcha un "ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN PERSONAL DEL COG".

El objetivo del estudio era evaluar el comportamiento de la respuesta inmunológica humoral, y posteriormente celular. Para ello se realizó una determinación de anticuerpos contra el coronavirus SARS-CoV-2 en suero de un grupo de voluntarios, profesionales sanitarios y no sanitarios del COG. Con este propósito se diseñó una extracción de muestras antes de la vacunación, tras la primera dosis, antes de la segunda dosis y a los 14 días después de la segunda dosis. Esa misma cuantificación se re-evaluó a los 3, 6, 9 y 3 meses tras la 3ª dosis de refuerzo.

El laboratorio de Análisis Clínicos del COG cuenta con un equipamiento de alta capacidad que permite realizar pruebas tanto bioquímicas, serológicas como hematológicas, esto nos ha facilitado diseñar un análisis muy completo a nivel cuantitativo.

Además de la determinación del nivel de anticuerpos, el estudio incluía variables demográficas y otros parámetros hematológicos que nos podrían permitir analizar y contrastar la respuesta del sistema inmunitario cuya finalidad era obtener posibles relaciones entre la respuesta a la vacuna y otros factores.

El SARS-CoV-2, agente infeccioso responsable de la enfermedad respiratoria por coronavirus de 2019 (COVID-19), es un betacoronavirus ARN monocatenario con envoltura. Causante en humanos de enfermedades que abarcan desde resfriado común leve a fallo respiratorio agudo grave (SARS). Se transmite principalmente de persona a persona a través de las cutículas respiratorias y los aerosoles (µgotas respiratorias suspendidas en espacios interiores mal ventilados).

El periodo de incubación de la infección para detectar carga viral en el huésped suele oscilar entre 2 y 14 días.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
**“ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG” (en colaboración con NNBi)**

Tras la infección con el SARS-CoV-2, el huésped suele crear una respuesta inmune contra el virus, que normalmente incluye la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos virales. Además, los anticuerpos IgM e IgG específicos del SARS-CoV-2 parecen surgir simultáneamente en la sangre. Existe una diferencia significativa entre sujetos en los niveles y la aparición cronológica de anticuerpos en individuos con COVID-19, pero se ha identificado una media de seroconversión de aproximadamente 2 semanas.

La presencia y el nivel de esos anticuerpos podrían indicar si una persona ya ha sido infectada y/o si ha desarrollado potencialmente inmunidad al virus. Esto juega un papel importante en la caracterización de una respuesta inmune inducida por una vacuna. La mayoría de las vacunas disponibles actualmente tienen como objetivo inducir una respuesta de anticuerpos contra la proteína de la espícula.

Antes de administrar una vacuna podría ser importante conocer el nivel inicial de anticuerpos que tiene un individuo, a fin de evaluar cualquier cambio en los niveles de anticuerpos que la vacuna induce, especialmente el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra la proteína de espícula del SARS-CoV-2. Se ha demostrado que estos anticuerpos tienen una potente actividad antiviral y se correlacionan con la inmunidad potencial.

La cuantificación de la respuesta a los anticuerpos puede ayudar a determinar el título específico de anticuerpos así como a la supervisión longitudinal de las dinámicas de respuesta de los anticuerpos en cada individuo y para estimar de una manera más objetiva la eficacia de la vacuna en la prevención y/o el desarrollo de COVID-19.

Material y Métodos. Diseño del estudio y Población

Con el objetivo de evaluar el comportamiento de la respuesta inmunológica se ha realizado una determinación de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en suero de un grupo de voluntarios, trabajadores sanitarios y no sanitarios del COG antes de la vacunación, tras la primera dosis, antes de la segunda dosis y a los 14 días tras la segunda. Esa misma



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

cuantificación fue re-evaluada a los 3, 6, 9 meses y a los 3 meses tras la vacunación de refuerzo.

El estudio se llevó a cabo en un grupo formado por un total de 186 voluntarios, de los cuales 43 eran del sexo masculino (23,1 %) y 143 del sexo femenino (76,9%). El grupo de personal sanitario estuvo formado por 124 casos mientras que 62 casos eran no sanitarios.

La mayoría de los individuos 166 (89,2 %) no tenían un diagnóstico positivo determinado para la técnica PCR/Antígeno contra SARS-CoV-2, y si un número reducido 20 (10,8%) tenían confirmación por PCR/Test antigénico, de estos resultaron: sintomáticos con ingreso hospitalario, sintomáticos sin necesidad de ingreso hospitalario y asintomáticos.

Los voluntarios recibieron la vacuna Comirnaty (Pfizer) para la 1^o y 2^a dosis, se excluyeron del análisis 3 casos de vacunados con Vaxzevria (AstraZeneca). En la 3^a dosis de refuerzo recibieron tanto la vacuna Spikevax (Moderna) como la Pfizer.

Detección de Anticuerpos Anti-SARS-CoV-2

Se trata de un inmunoensayo para la determinación cuantitativa in vitro de anticuerpos totales específicos del dominio de unión al receptor (RDB) de la proteína S (spike) del síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) en suero y plasma humanos. El test está previsto como ayuda para la valoración de la respuesta inmuno humoral adaptativa, incluidos los anticuerpos neutralizantes, a la proteína S del SARS-CoV-2 después de la infección natural con SARS-CoV-2 o en receptores de vacunas. Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores COBAS®.

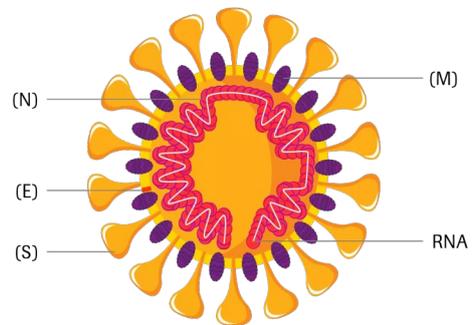
El genoma de los coronavirus codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S ("spike"), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). La proteína S es una proteína transmembrana que se ensambla en trímeros para formar las características espigas en la superficie de los coronavirus. Cada monómero S consta de una subunidad S1 N-terminal y una subunidad S2 membrano-proximal. El virus consigue introducirse en la célula huésped



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

mediante la unión de la proteína S con la enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2), presente en la superficie de numerosos tipos de células, incluidas las células alveolares de tipo II de los pulmones y las células epiteliales de la mucosa oral. Mecánicamente, la ACE2 actúa como receptora del virus y se activa por el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés, receptor-binding domain) de la subunidad S1.

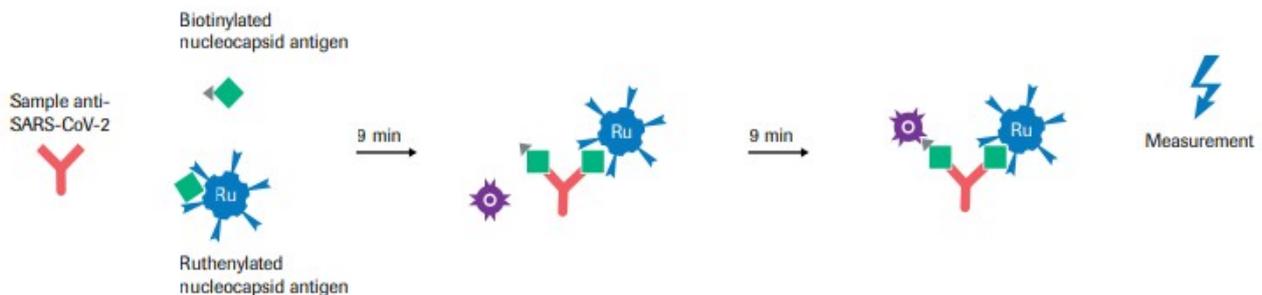
Proteína de la nucleocápside (N)
Proteína de la envoltura (E)
Proteína de la espícula (S)
Glucoproteína de membrana (M)
ARN



El inmuno-ensayo Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S utiliza una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S en un formato de ensayo sándwich de doble antígeno que favorece la determinación cuantitativa de anticuerpos de alta afinidad frente al SARS-CoV-2.

Electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA)

Test principle: double-antigen sandwich assay (testing time: 18 minutes)³³



Imunidad celular (ic) SARS-CoV (covid-19)

El contacto frente al SARS-CoV-2, ya sea por infección o vacunación, desencadena la respuesta celular de los linfocitos T, que al estimularse con los antígenos virales liberan Interferón Gamma (INF- γ). Mediante la técnica ELISA se detecta la liberación de INF- γ por parte de los linfocitos



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

de la sangre del paciente expuesta a un cóctel de antígenos propios del SARS-CoV-2. La respuesta celular frente al SARS-CoV-2 suele aparecer en paralelo a la respuesta humoral (mediada por anticuerpos), aunque suele permanecer más tiempo y suele ser más sensible, puesto que se ha observado más prevalente en pacientes asintomáticos o con sintomatología leve. La respuesta celular puede servir de complemento a la determinación de anticuerpos y permite:

- Evaluar la respuesta de pacientes seropositivos, que han pasado la Covid-19 o han sido vacunados
- Valorar la inmunidad en pacientes inmunodeprimidos.
- Evaluar la eficacia de la vacuna.

IC se obtuvo mediante un test de ensayo especialmente indicado en pacientes con la sospecha/certeza de haber contraído Covid-19 o que habiendo sido vacunados no han generado anticuerpos.

Esta prueba se envió y se realizó en el Laboratorio externo "REFERECE LABORATORY"

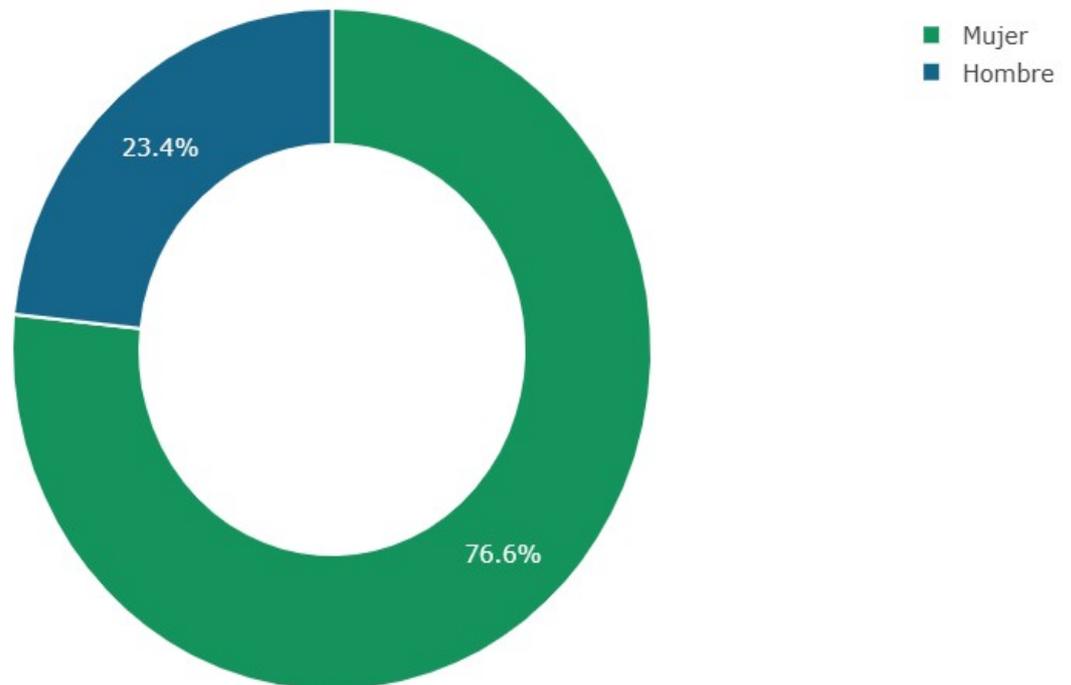
Recuento de linfocitos, neutrófilos, identificación de grupo sanguíneo y Rh

El recuento celular se determinó con el contador celular SYSMEX XN-1000, analizando el número de linfocitos, neutrófilos y su cociente (N/L). La identificación del grupo sanguíneo y Rh se realizó en tarjetas por la técnica de aglutinación en columna de gel.



2. - CARACTERÍSTICAS MUESTRALES

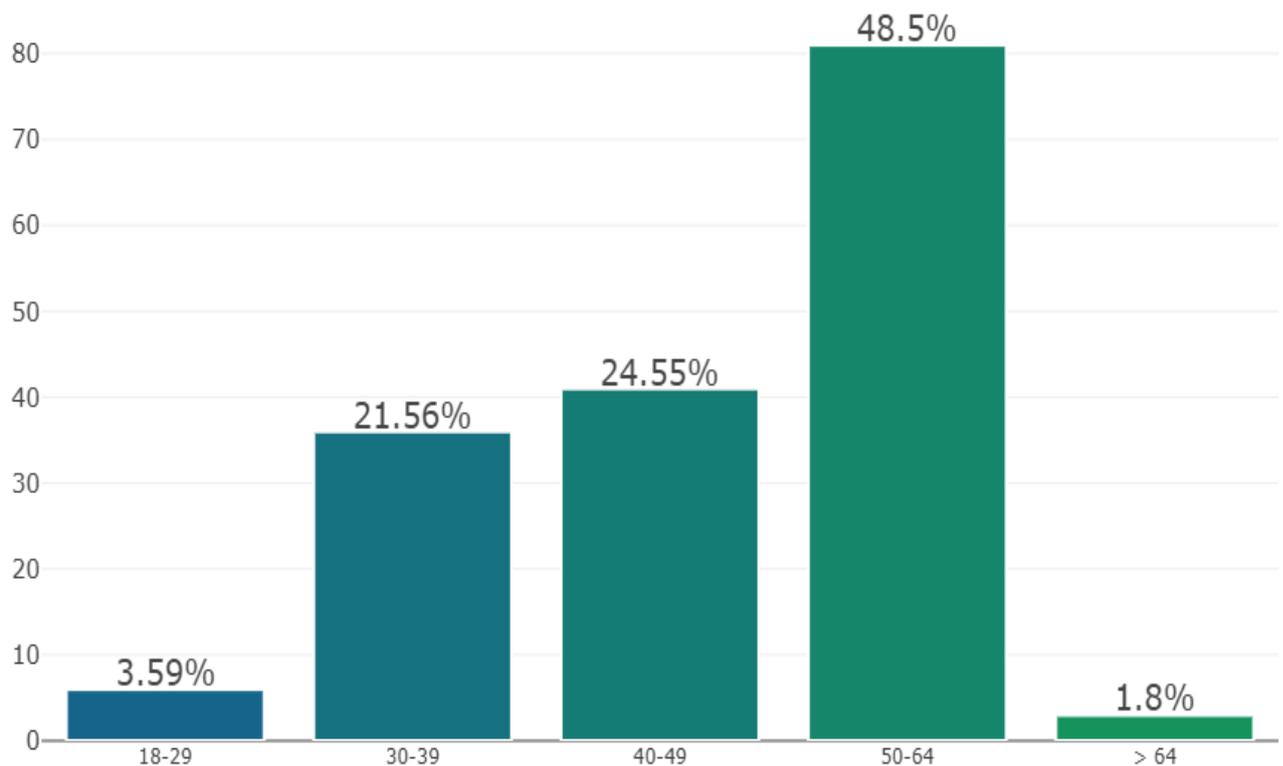
2.1 -Sexo





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

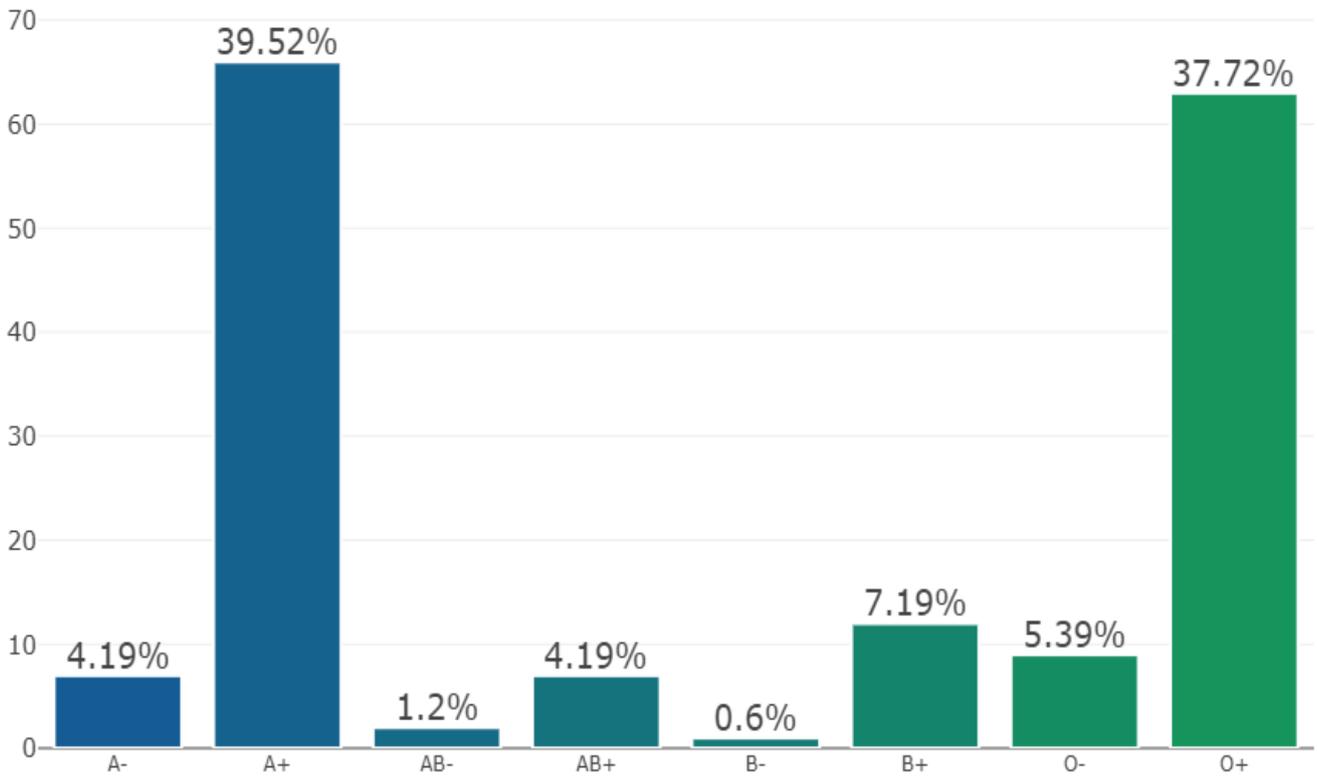
2.2 - Edad





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

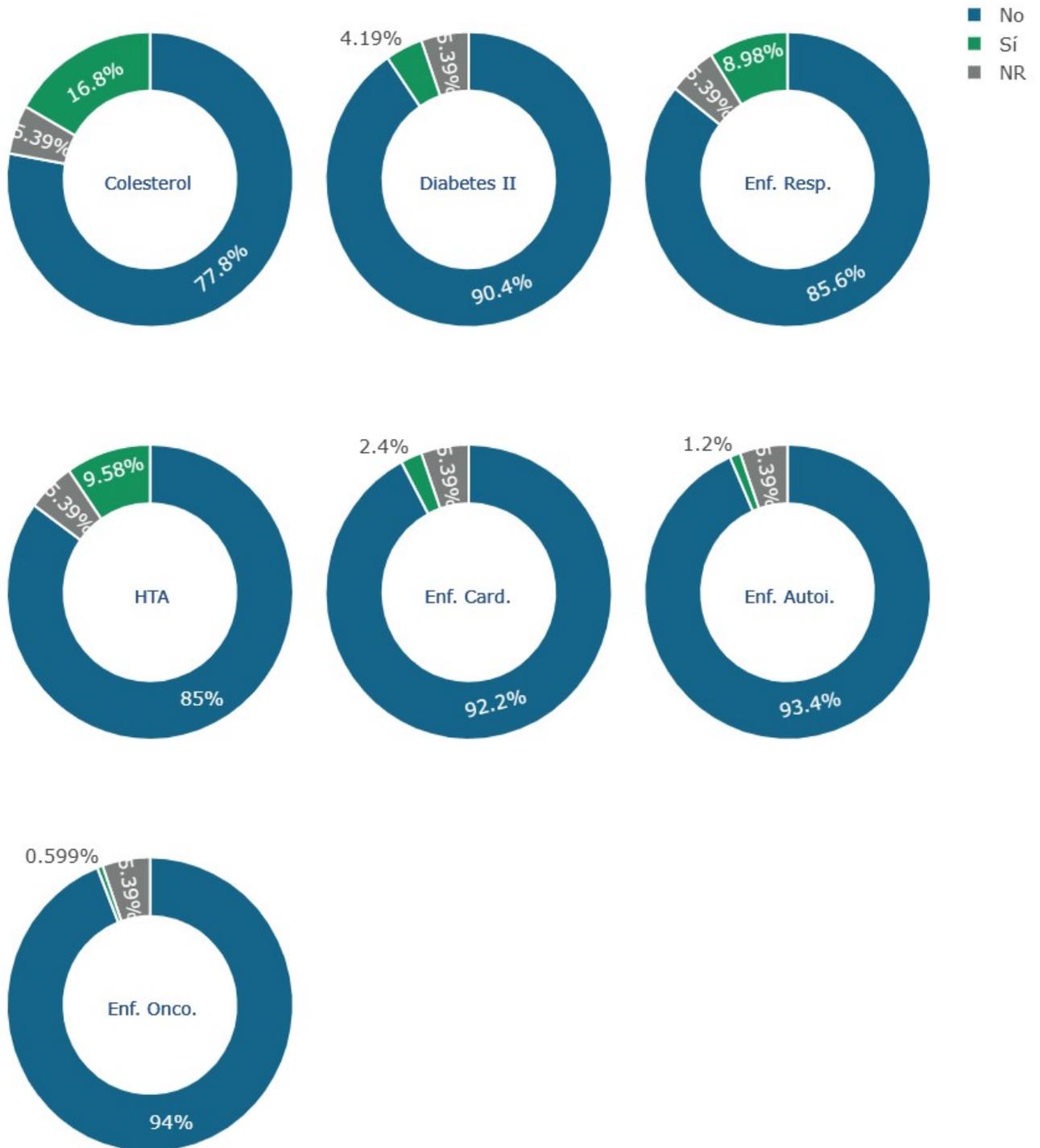
2.3 - Grupo Sanguíneo





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

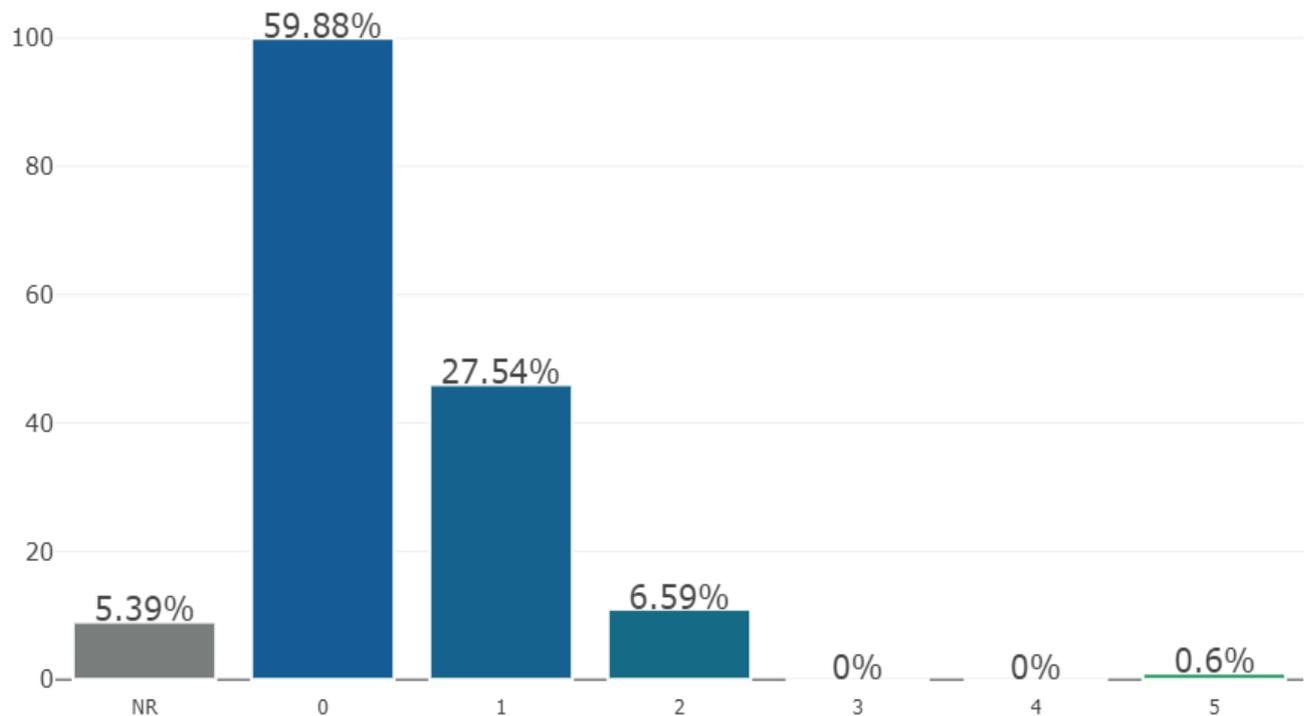
2.4 - Con-morbilidades



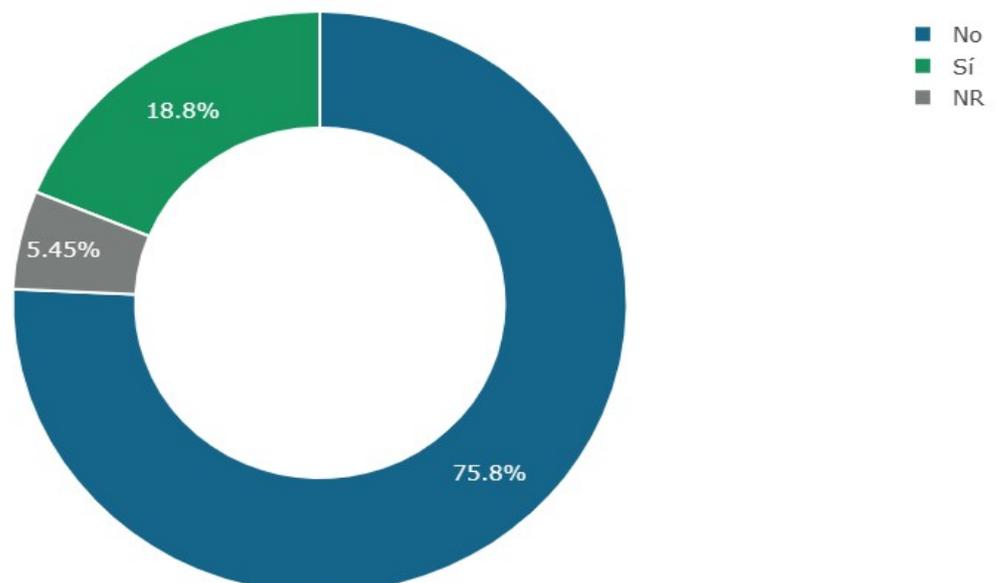


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

2.5 - Número de Con-morbididades por persona



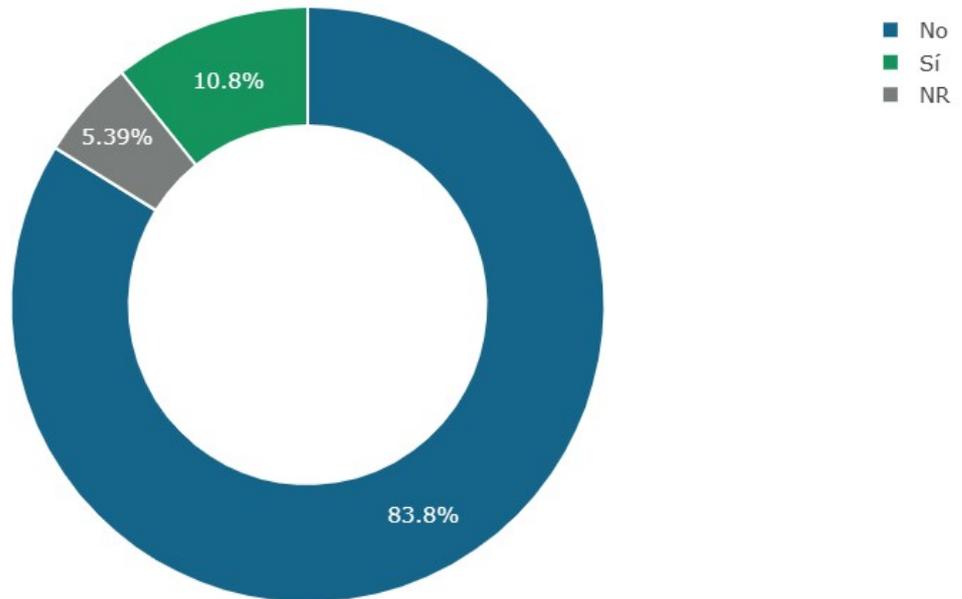
2.6 - Fumador



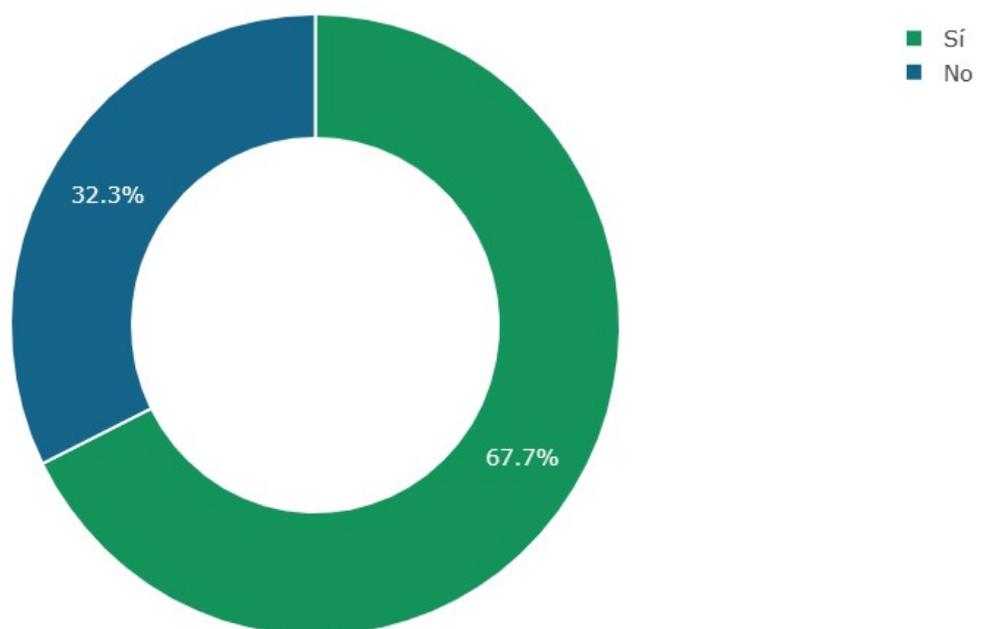


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

2.7 - Alergias



2.8 - Trabajador/a del servicio sanitario



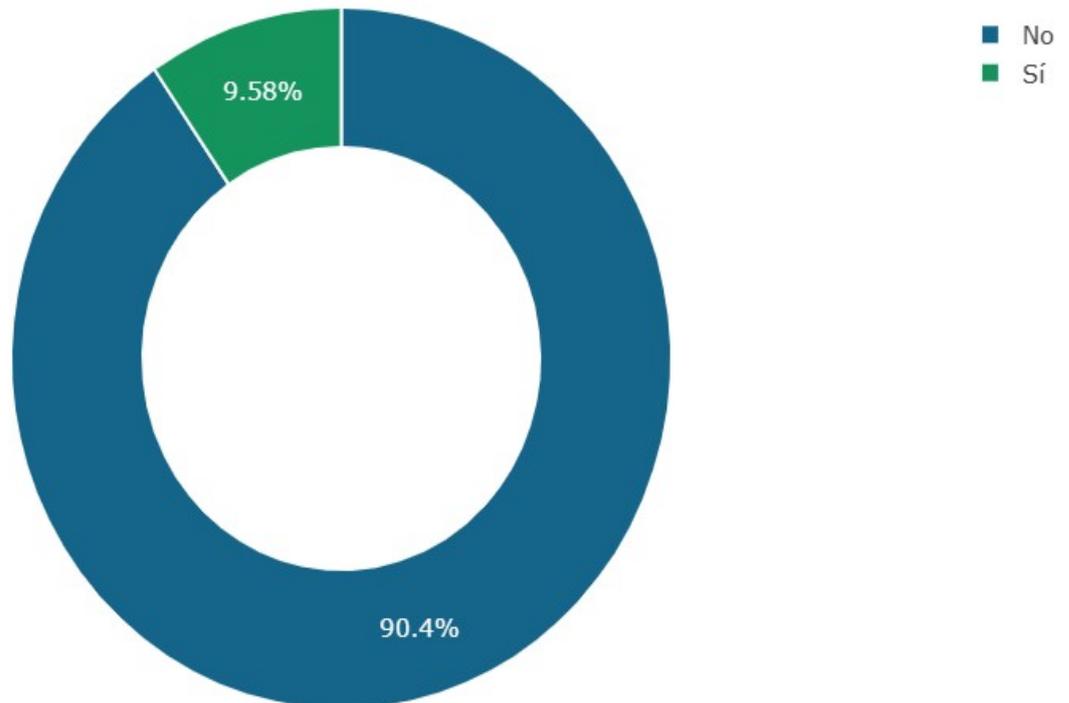


3. - A LOS 3 y 6 MESES

3.1 - Variables categóricas vacunación

3.1.1 - Vacuna

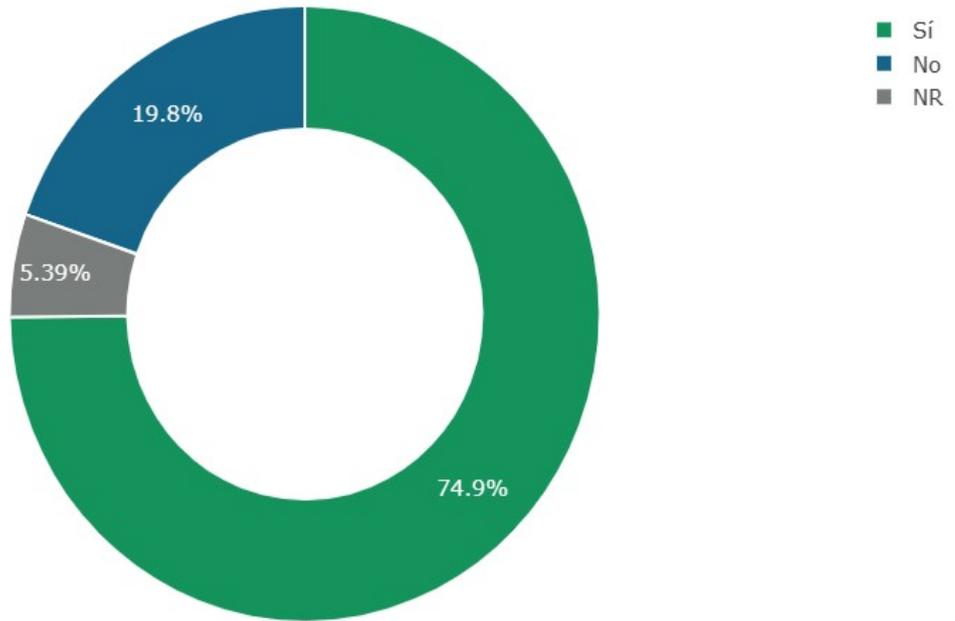
3.1.2 - PCR/Antígeno/Anticuerpos positivos antes de la vacunación



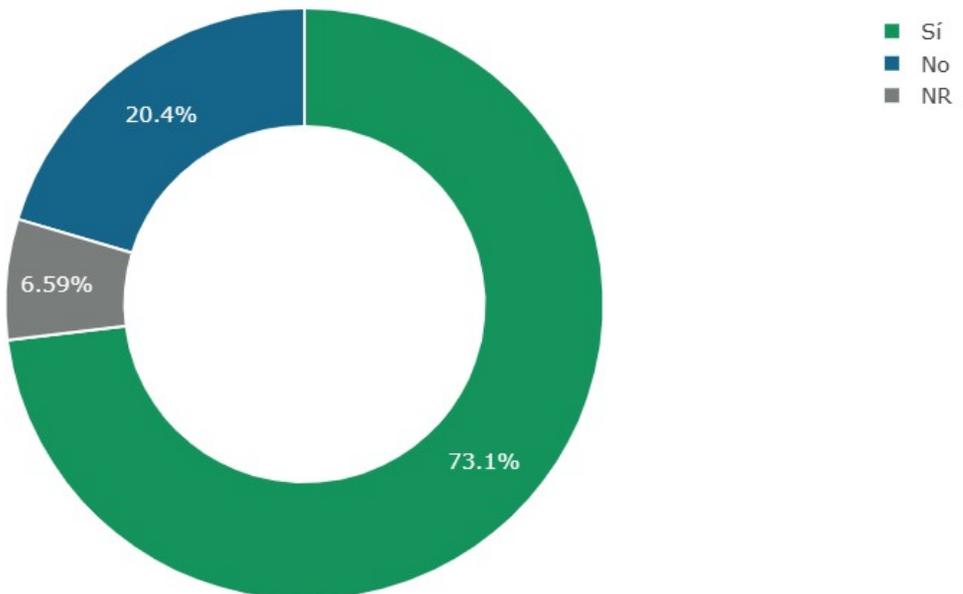


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

3.1.3 - Reacciones adversas a la primera dosis



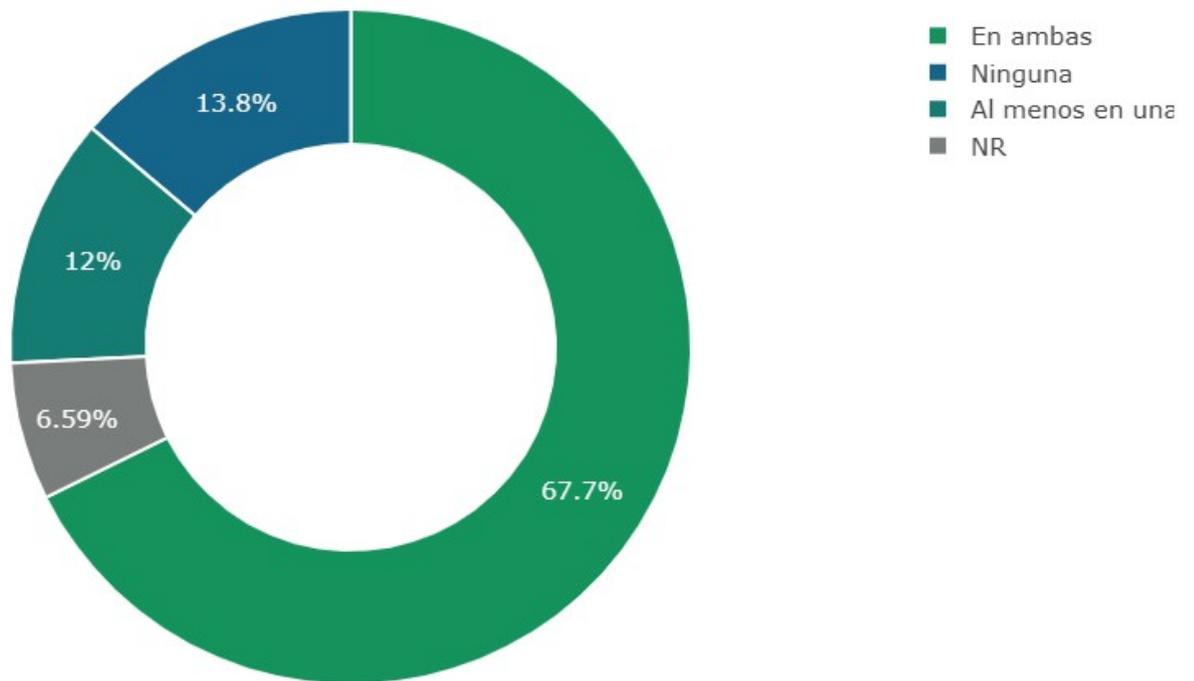
3.1.4 - Reacciones adversas a la 2ª dosis





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

3.1.5 - Reacciones adversas tanto en 1ª y 2ª dosis



3.2 - Estadística del título de anticuerpos en los distintos momentos temporales

3.2.1 - A los 14 días tras la 2ª dosis

Todos los individuos

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Máx.	Std. Dev.
6.94	1142.5	1871	18577.33	3033.5	1162000	125220.81



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Individuos *sin infección antes de la vacunación* y en 6 meses tras la vacuna

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Máx.	Std. Dev.
6.94	1058	1766	1979.91	2424	7492	1401.75

3.2.2 - A los 3 Meses tras la 2ª dosis

Todos los individuos

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Máx.	Std. Dev.
5.64	595.725	989.3	2381.46	1656	56337	5770.43

Individuos *sin infección antes de la vacunación* y en 6 meses tras la vacuna

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Máx.	Std. Dev.
5,64	531,85	896,75	1043,27	1401,2	3134	660,62

3.2.3 - A los 6 Meses tras la 2ª dosis

Todos los individuos

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Máx.	Std. Dev.
1,76	370,55	716,55	2705,99	1273,75	54779	7946,8

Individuos *sin infección antes de la vacunación* y en 6 meses tras la vacuna

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Máx.	Std. Dev.
1,76	321,5	633,9	723,42	1023,5	2619	524,19



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

3.2.4 - Diferencias por sexo

Tiempo	14 D	14 D	14 D	14 D	3 M	3 M	3 M	3 M	6 M	6 M	6 M	6 M
Indi.	Todos	Todos	No +	No +	Todos	Todos	No +	No +	Todos	Todos	No +	No +
Sexo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Median	1691	1874	1582	1836.5	904.2	1030	757.4	980.6	619.55	776.2	495.4	709.3
Mean	6411.7	22284.05	2038.19	1962.43	2723.22	2273.09	986.93	1060.64	1681.13	3025.21	615.53	755.69
Std. Dev.	11591.16	142814.39	1650.36	1326.2	4819.29	6054.66	729.47	640.59	3028.23	8930.15	486.44	532.88

3.2.5 - Diferencias por edad

3.2.5.1 - A los 14 días

Indi.	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	No +	No +	No +	No +	No +
Edad	18-29	30-39	40-49	50-64	> 64	18-29	30-39	40-49	50-64	> 64
Median	2852.5	1933	2053	1766	591.5	2885	1797	1874	1614	591.5
Mean	3374.83	5893.76	33106.36	18638.08	981.5	3485.8	2012.53	1969.32	1910.22	981.5
Std. Dev.	2130.96	11578.24	176876.87	128939.22	1068.3	2363.03	1295.78	1165.78	1440.95	1068.3



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

3.2.5.2 - A los 3 meses

Indi.	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	No +	No +	No +	No +	No +
Edad	18-29	30-39	40-49	50-64	> 64	18-29	30-39	40-49	50-64	> 64
Median	1910	1272	969.35	967.5	218	1574	1143.5	904.2	866.6	218
Mean	1886.92	1927.8	3846.58	1951.24	292.27	1558.4	1218.56	1073.81	963.77	292.27
Std. Dev.	902.72	2278.88	9941.92	3929.23	169.76	605.84	736.68	639.56	624.18	169.76

3.2.5.3 - A los 6 meses

Indi.	Todos	Todos	Todos	Todos	Todos	No +				
Edad	18-29	30-39	40-49	50-64	> 64	18-29	30-39	40-49	50-64	> 64
Median	795.5	1098	735.15	563.9	138.26	759.1	891.55	688.1	525.1	138.26
Mean	11639.9	2443.09	4498.85	140.93	138.26	855.1	1135.93	889.59	640.29	138.26
Std. Dev.	24116.94	5970.126	10924.08	3936.383	92.53906	304.8393	1360.784	779.4292	509.1584	92.53906

3.3 - Contrastes de hipótesis

3.3.1 - Nivel de títulos de anticuerpos a lo largo del tiempo

Realizamos "*test no paramétrico*" por no cumplirse los supuestos para la utilización de los métodos paramétricos (Normalidad, homocedasticidad). Por lo tanto, al realizar las comparaciones no tomaremos la media como nuestro estadístico de referencia, sino la *mediana*.

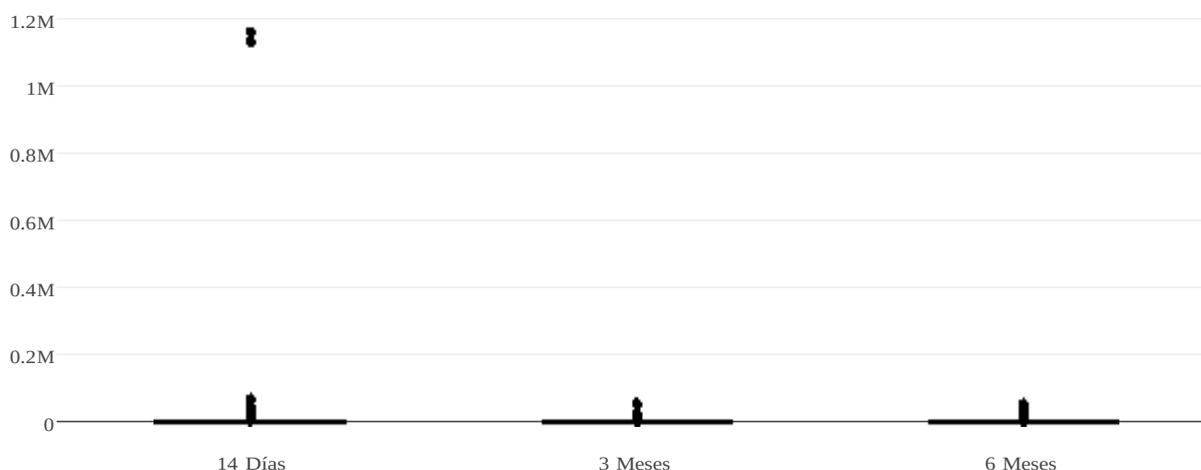
En este primer caso se compara si existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de todos los pacientes tomados en los tres momentos temporales. Para poder aplicar el método no paramétrico correspondiente (*Test de Friedman*) ha sido necesario



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

eliminar los individuos con algún valor perdido en alguna de estas mediciones, es por ello que el valor de la mediana cambia un poco respecto a lo visto con anterioridad.

Friedman chi-squared	df	p-value
181.23	2	< 2.2e-16



Conclusiones: Con un nivel de significativo del < 0.05 se asume que el nivel de títulos de anticuerpos a los 14 días, 3 meses y 6 meses posteriores al suministro de la segunda dosis no proceden de la misma población. Por lo que se asume que *existe una diferencia significativa* entre al menos dos tiempos.

El método anterior nos informa de la existencia de una diferencia significativa entre al menos dos de los grupos, pero no nos dice entre cuales. Para ello se recurre a un método "post hoc (Friedmanmc: Múltiple

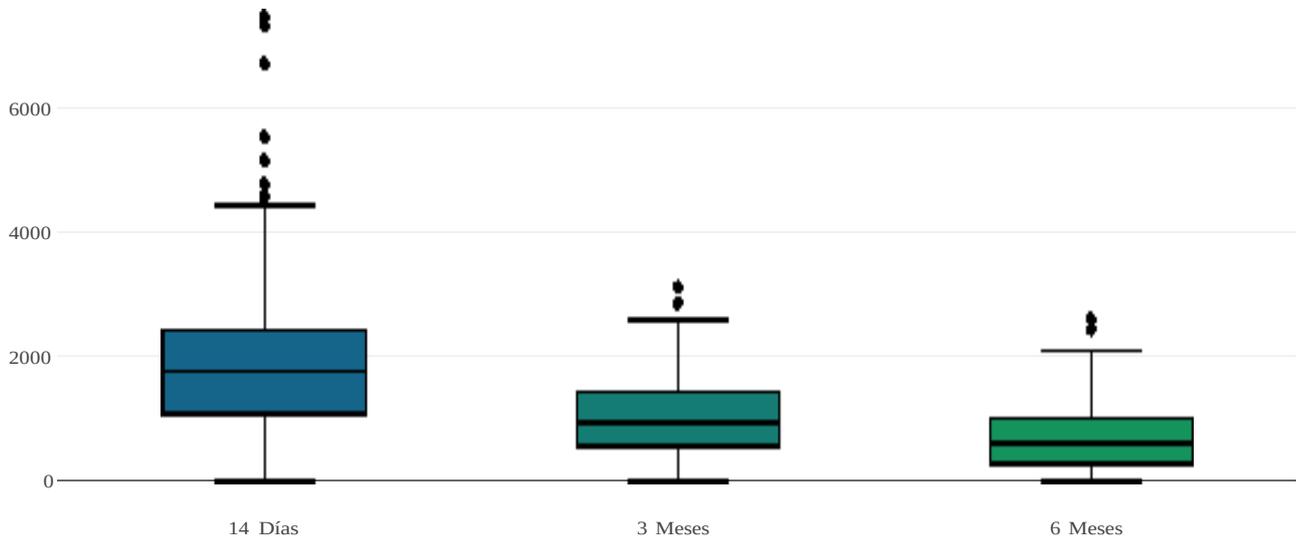


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

comparisons after Friedman test"). Este método realiza comparaciones dos a dos y nos informa de donde existen diferencias significativas. En este caso se establece un nivel significativo de 0.05. En este caso podemos ver que **todos los grupos pueden asumirse como significativamente diferentes (TRUE-VERDADERO)**.

Comparison	Obs.dif	critical.dif	difference
14D-3M	109	42.55632	TRUE
14D-6M	239	42.55632	TRUE
3M-6M	130	42.55632	TRUE

Conclusión: Por lo tanto, tomando la asunción de la diferenciación significativa y que el nivel de los títulos de anticuerpos muestra con la mediana una tónica descendente, se asume que el nivel de los títulos de anticuerpos desciende a lo largo del tiempo.



Friedman chi-squared	df	p-value
175.02	2	< 2.2e-16



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Conclusión: Nuevamente, con un nivel significativo del 0.05 se acepta que las muestras proceden de poblaciones diferenciadas. Por lo que se asume una diferencia significativa entre al menos dos tiempos. Se vuelve a repetir el método post hoc Friedmanmc : Múltiple comparisons after Friedman test (comparaciones de medidas

repetidas no paramétricas), y se vuelve a comprobar con una significancia de 0.05 que todos los grupos son diferentes entre si.

Comparison	Obs.dif	critical.dif	difference
14D-3M	91	39.62742	TRUE
14D-6M	218	39.62742	TRUE
3M-6M	127	39.62742	TRUE

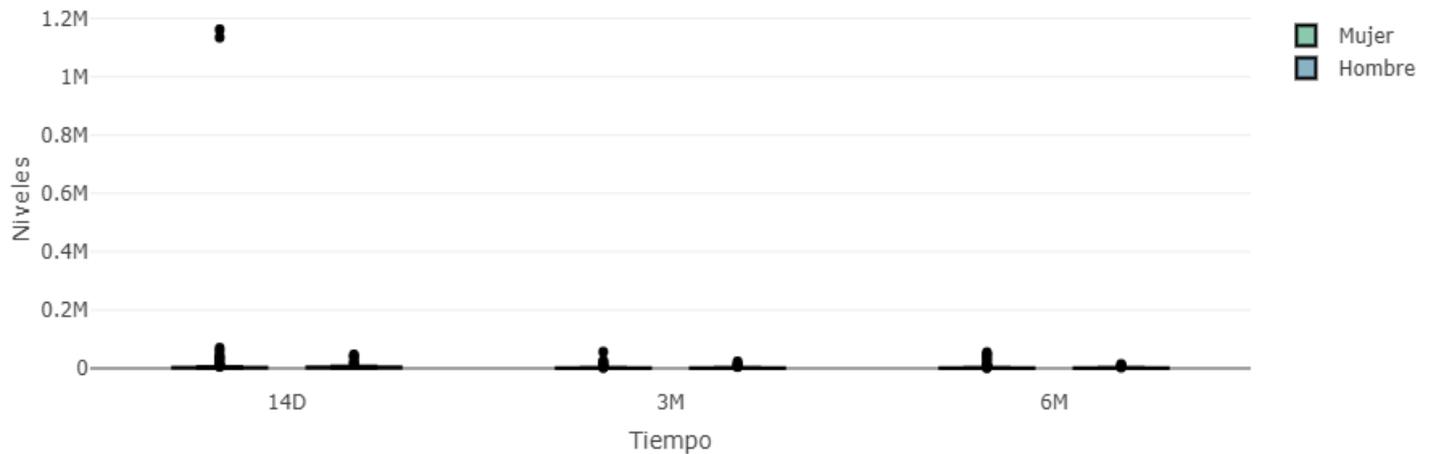
Conclusión: Por lo tanto, en este caso también, se asume que el nivel de los títulos de anticuerpos desciende a lo largo del tiempo.

3.3.2 - Nivel de títulos en cada momento por sexos

En este caso comprobaremos si existe una diferencia significativa entre el nivel de títulos en cada momento diferenciando a los individuos por sexo. Dividiendo a los individuos por sexos obtendremos dos muestras independientes entre si para cada momento temporal, por lo que haremos uso de la "Prueba U de Mann-Whitney" también conocida como "Mann-Whitney-Wilcoxon" para muestras independientes en cada momento temporal.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Tiempo	W W	p-value
14D: H-M	2573.5	0.7708
3M: H-M	2335.5	0.8066
6M: H-M	2103	0.3898

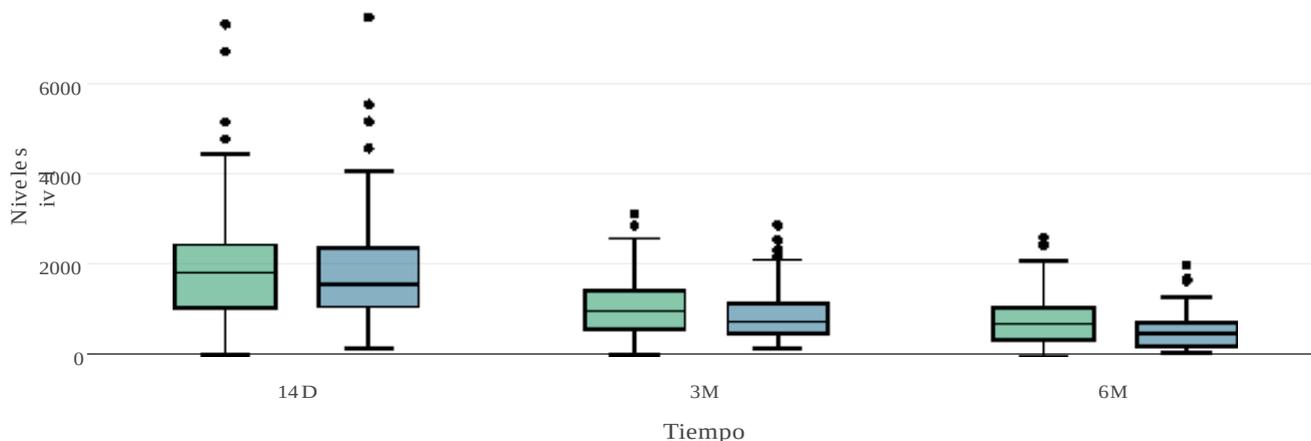
Conclusión: En ningún tiempo se percibe una diferencia significativa entre ambos sexos en el nivel de anticuerpos en todos los períodos de tiempo.

Veamos que ocurre si tomamos únicamente individuos que no han dado positivo en las pruebas

Mujer
Hombre



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Tiempo	W W	p-value
14D: H-M	1734.5	0.7015
3M: H-M	1536.5	0.2619
6M: H-M	1417	0.1406

Conclusión: Nuevamente, los resultados no nos permiten asumir una diferencia entre los sexos.

3.3.3 - Nivel de títulos en cada momento por edades

En este caso comprobaremos si existe una diferencia significativa entre el nivel de títulos en cada momento diferenciando a los individuos por edad. Dividiendo a los individuos por edades (5) obtendremos muestras independientes entre sí para cada momento temporal, por lo que haremos uso del "Test de la Mediana" para ver si existen diferencias significativas en cada caso.

Con todos los individuos.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Tiempo	X-squared	df	p-value
14D	4.3248	4	0.3638
3M	6.6165	4	0.1576
6M	10.175	4	0,0375

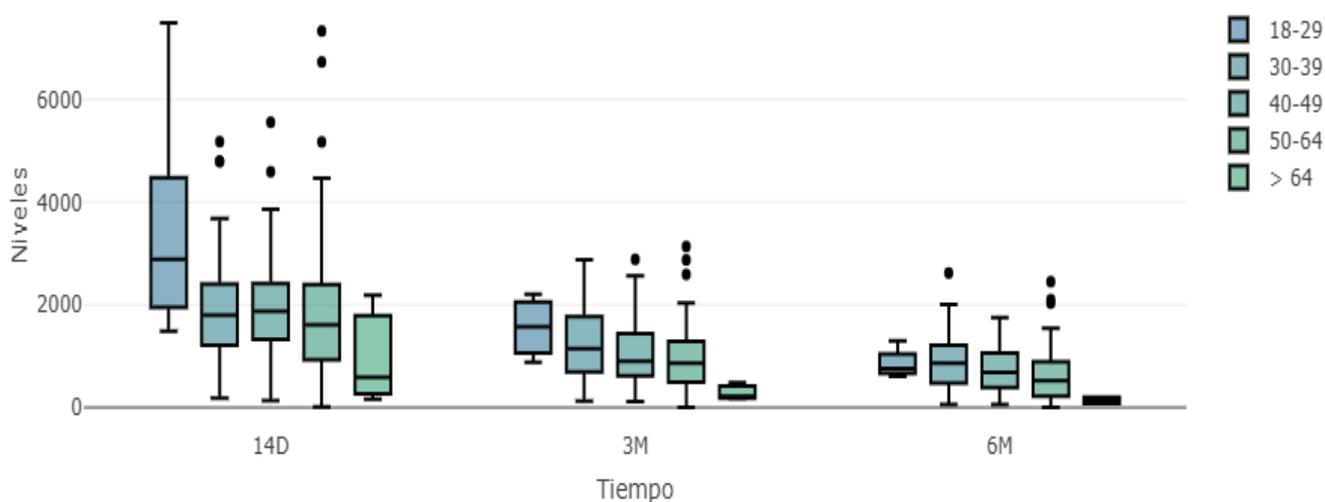
Conclusión: Tal y como podemos ver únicamente se detecta una diferenciación significativa entre las diferentes edades a los 6 meses. Realicemos el análisis "post-hoc" para ver entre que grupos existe esta diferenciación:

Comparación	p-value	p-adjust
+ 64 - 18-29	0.1797	0.2567
+ 64 - 30-39	0.1513	0.2567
+ 64 - 40-49	0.1522	0.2567
+ 64 - 50-64	0.1598	0.2567
18-29 - 30-39	0.6801	0.6801
18-29 - 40-49	0.6022	0.6691
18-29 - 50-64	0,02191	0.1096
30-39 - 40-49	0.3541	0.4426
30-39 - 50-64	0,01201	0.1096
40-49 - 50-64	0.1072	0.2567

Conclusión: Tomando como referencia el p valor, se puede asumir una diferencia significativa entre los grupos de edades 18-29 y 50-64; 30-39 y 50-64. Pero es sabido que este p-valor puede conducir a cometer con mayor probabilidad un error del tipo I, por lo que es mejor el valorar el *p-ajustado*; y según ese p-valor ajustado: No encontramos diferencias significativas entre ningún conjunto. Se repite el proceso pero tomando únicamente los individuos que *no han dado positivo*



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Tiempo	X-squared	df	p-value
14D	4.295	4	0.3676
3M	4.824	4	0.3058
6M	8.581	4	0.07247

Conclusión: En este caso no se han obtenido diferencias significativas entre la mediana de títulos de los distintos grupos de edades obtenidos en cada momento temporal.

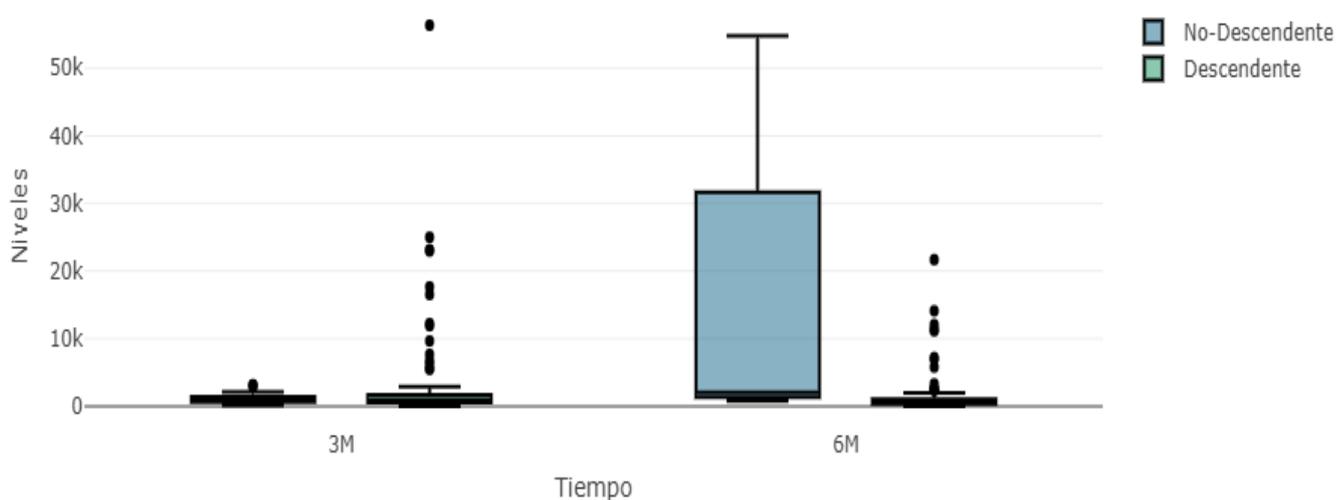
3.3.4 - Nivel de títulos en cada momento por tendencia

En este caso comprobaremos si existe una diferencia significativa entre el nivel de títulos en cada momento diferenciando a los individuos por la tendencia en la evolución del nivel de anticuerpos. Es decir, por un lado dividiremos a los pacientes que únicamente han tenido una tendencia descendente frente a los individuos que han tenido una elevación de títulos en alguno de los momentos. Nuevamente, haremos uso del "Test de la Mediana" para ver si existen diferencias significativas en cada caso. En primer lugar trabajaremos con toda la base de datos.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

En el siguiente gráfico se muestran en cada momento temporal dos grupos. El primer grupo "Descendente" hace referencia a los individuos que hasta dicho momento muestran una tónica descendente. En el segundo grupo "No descendente" están los individuos que han sufrido un aumento de títulos de anticuerpos en un determinado momento.



Veamos si existen diferencias significativas entre grupos en cada momento temporal:

Tiempo	W	p-value
3M	1954.5	0.5545
6M	327	2,855e-07

Conclusión: Tal y como podemos ver, mientras que a los 3 meses no existe una diferencia significativa de los niveles de títulos entre aquellos que muestran una tendencia descendente en comparación con los que no la muestran. A los 6 meses la diferencia entre estos dos grupos es totalmente significativa. Esto se entiende por sujetos



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

que se han reinfectado en este período de tiempo (entre los 3 meses y los 6 meses tras la 2ª dosis de vacuna).

3.4 - ESTADÍSTICOS DEL INCREMENTO / DESCENSO DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS ENTRE LOS DISTINTOS MOMENTOS TEMPORALES

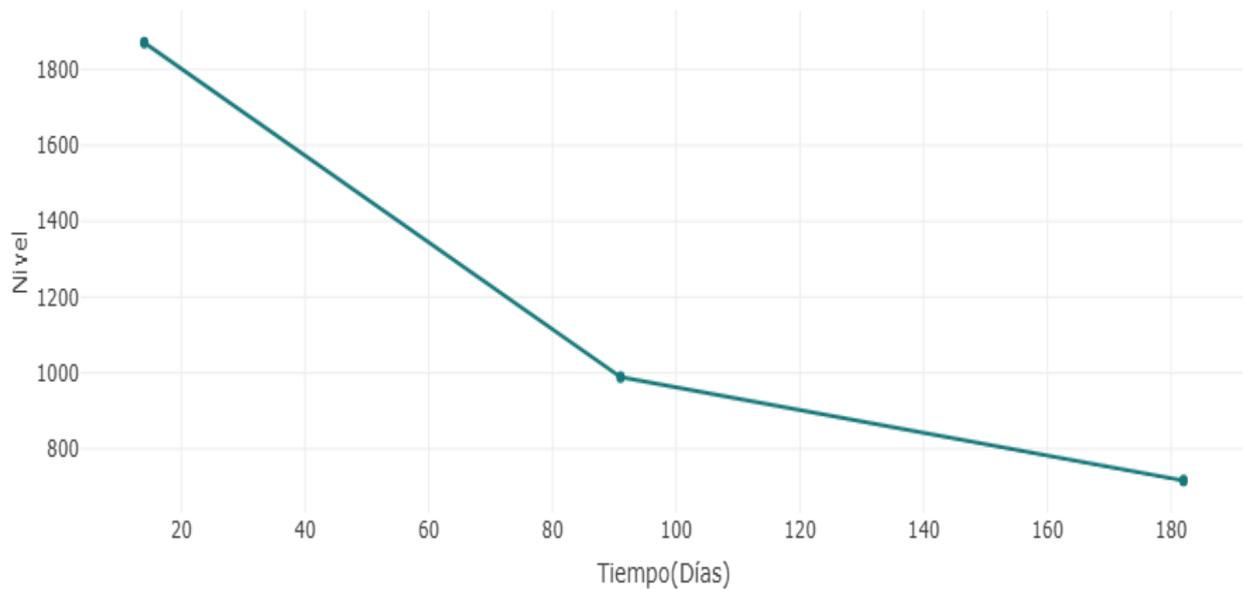
Al ser muestras con bastantes valores extremos, mediremos el incremento/descenso de los niveles respecto a la "mediana".

3.4.1 - Sin distinción de edad /sexo

En primer lugar, graficaremos la variación de la *mediana* en cada momento temporal teniendo en cuenta todos los pacientes:



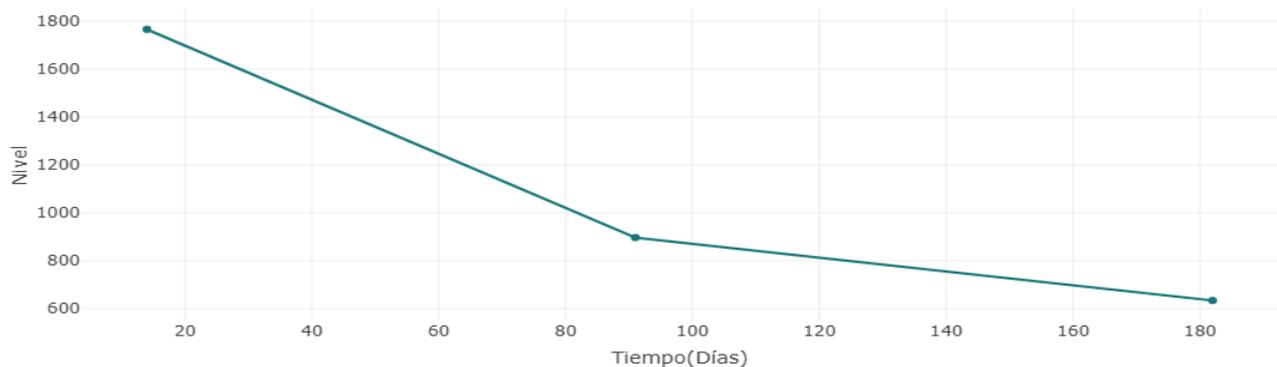
SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Diferencia	Obs.dif
14D -> 3M	-881.7
14D -> 6M	-1154.45
3M -> 6M	-272.75

Se observa claramente como en un inicio la disminución es muy acelerada pero luego se ralentiza.

Veamos ahora los resultados tomando únicamente los individuos que no han dado positivo.

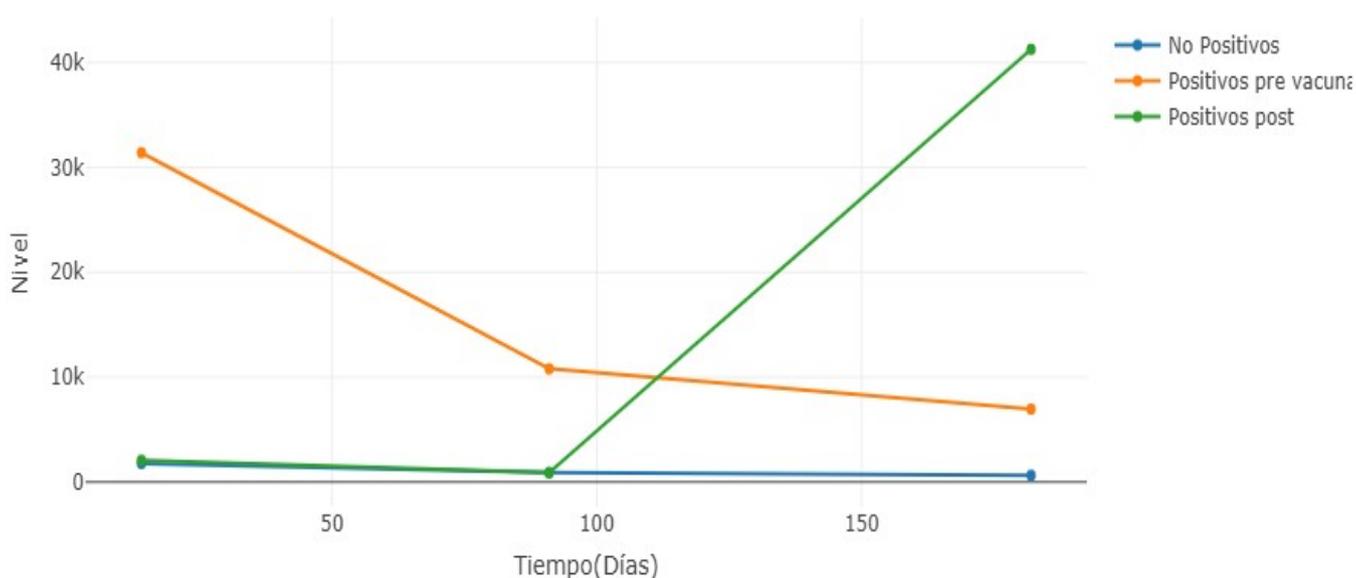




SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Diferencia	Obs.dif
14D -> 3M	-869.25
14D -> 6M	-1132.1
3M -> 6M	-262.85

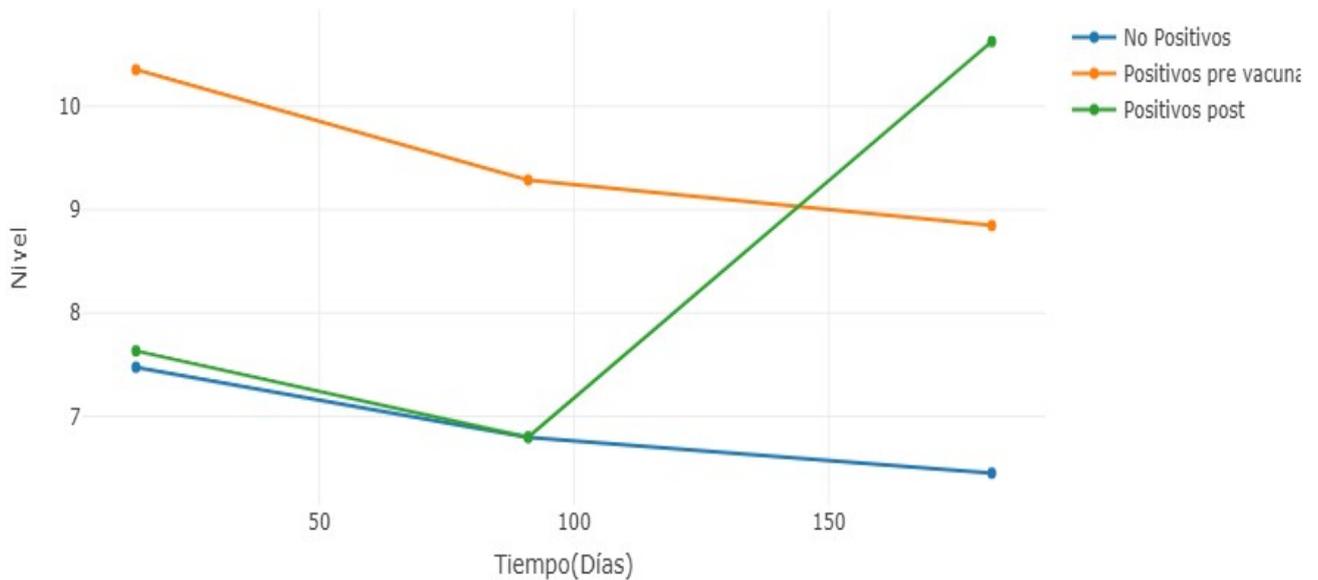
Vemos como los resultados son muy similares.



Veamos ahora la evolución que han tenido los siguientes 3 grupos a lo largo del tiempo: **Personas positivas antes de la vacuna, personas positivas post-vacuna y personas no positivas en ningún momento.** Para que pueda apreciarse correctamente la tendencia de cada grupo, se pasa el gráfico anterior a una escala logarítmica.

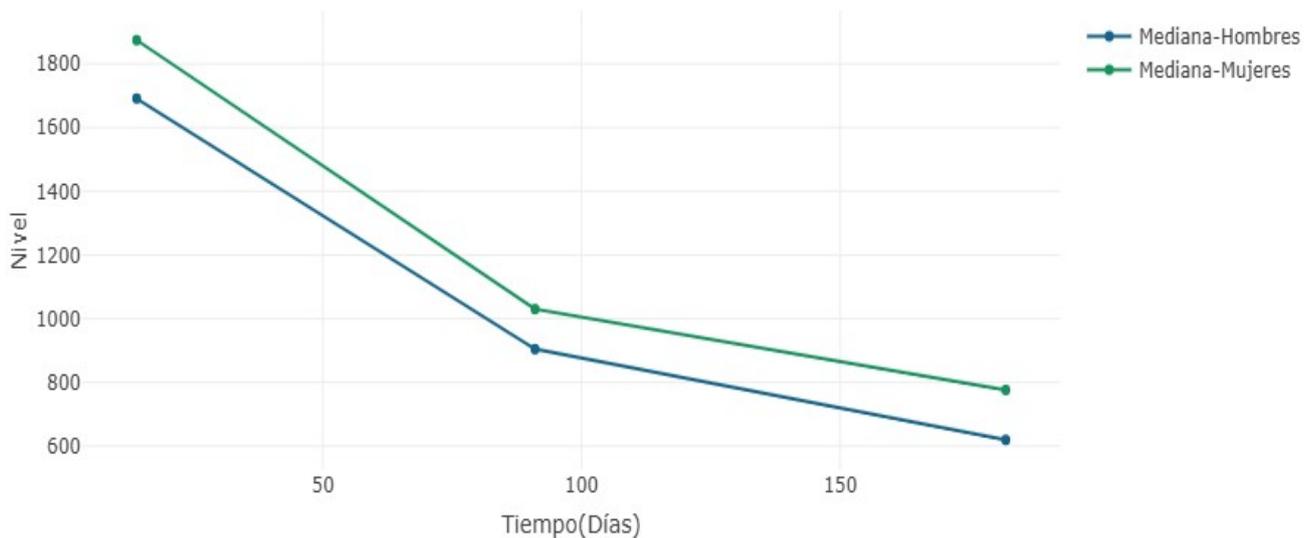


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



3.4.2 - Por sexo.

En primer lugar estudiaremos el caso con todos los pacientes diferenciando el sexo.



Veamos ahora si existe una diferencia significativa entre lo que desciende cada sexo en cada momento. Para ello calcularemos la diferencia de cada individuo respecto a los tiempo precedentes y con esas nuevas



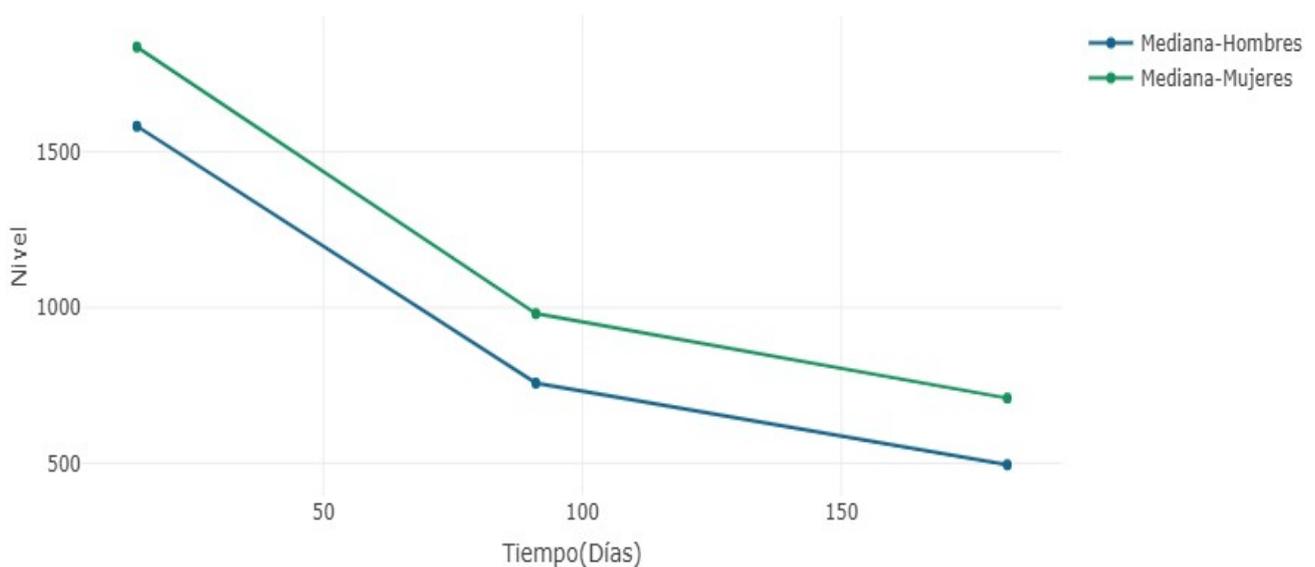
SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

variables, realizaremos la "Prueba Ude Mann-Whitney" buscando posibles diferencias entre los sexos.

Diferencia	p-value
14D-> 3M	0.24700
14D-> 6M	0.06512
3M-> 6M	0.09901

Conclusión: El nivel de significatividad $> 0,05$ en ningún caso puede asumirse que exista una diferencia significativa entre las pérdidas que han sufrido hombres y mujeres entre los distintos momentos temporales.

Veamos ahora si se repiten los resultados al tomar unicamente aquellas personas que **no se han contagiado**.



Veamos ahora si existe una diferencia significativa entre lo que desciende cada sexo en cada momento. Para ello repetimos el proceso anterior.

Diferencia	p-value
------------	---------



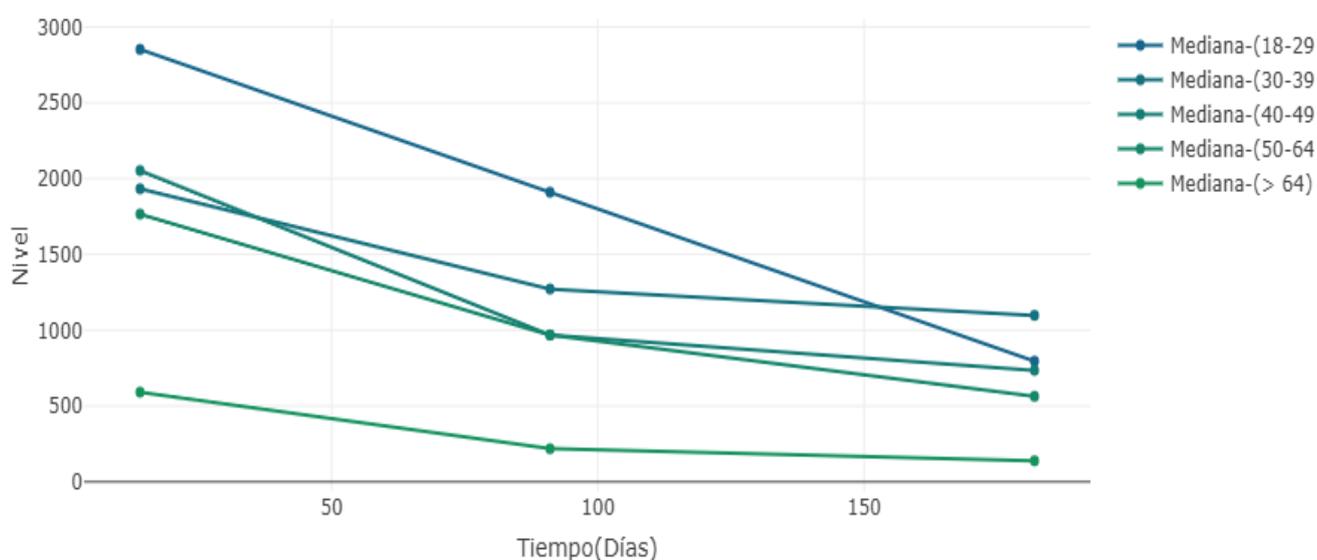
SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

14D-> 3M	0.6462
14D -> 6M	0.4091
3M -> 6M	0.6934

Conclusión: Nuevamente no se perciben diferencias significativas en el descenso en cada momento por sexo.

3.4.3 - Por edad

En primer lugar estudiaremos el caso con todos los pacientes diferenciando la edad.



Veamos si existen diferencias significativas entre lo que pierde cada grupo. Al tratarse de varias muestras independientes las que se deben comparar, se ha recurrido al "test de la mediana". En la siguiente tabla se muestran los resultados.

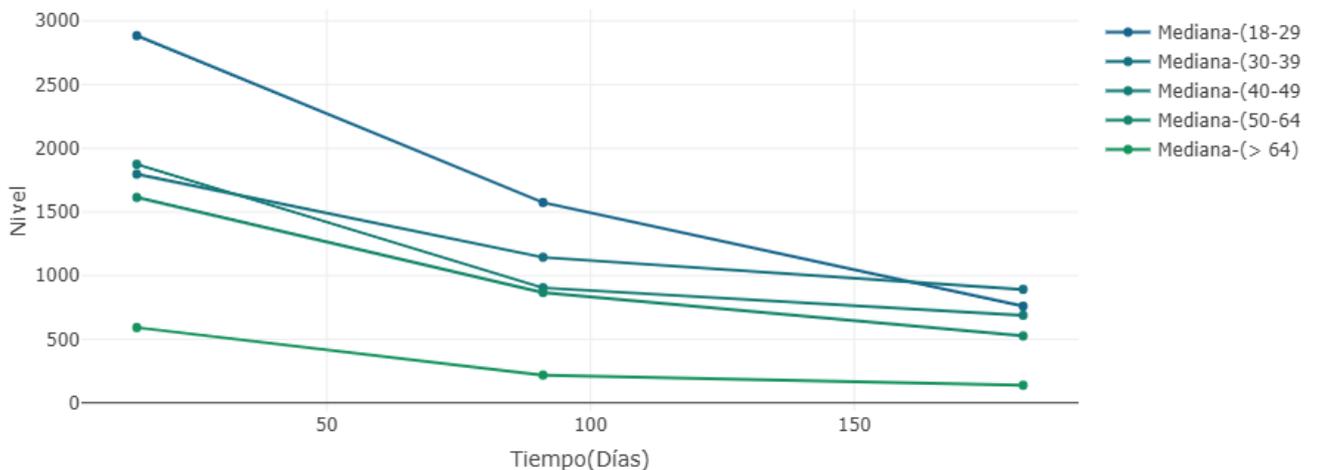
Diferencia	p-value
14D -> 3M	0.9544
14D -> 6M	0.9798
3M -> 6M	0.3344



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Conclusión: No se perciben diferencias significativas entre el descenso que ha sufrido cada grupo de edad.

Veamos si se repiten los resultados al tomar únicamente los individuos que no han dado positivo.



Veamos si existen diferencias significativas entre lo que pierde cada grupo

Diferencia	p-value
14D - > 3M	0,956
14D - > 6M	0,898
3M - > 6M	0,387

Conclusión: No se asumen diferencias significativas en el descenso por de edad.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

3.5 - Correlaciones

3.5.1 - Correlaciones: título de anticuerpos a los 14 días: linfocitos-neutrófilos-N/L- grupos sanguíneos

Correlaciones entre las *variables continuas* (son variables numéricas que tienen un número infinito de valores entre dos valores cualquiera):

Nivel de anticuerpos y linfocitos tras la 2ª dosis (p-value 0,23507): **No hay correlación.**

Nivel de anticuerpos y N/L tras la 2ª dosis (p-value -0,097185): **No hay correlación.**

Nivel de anticuerpos y neutrófilos tras la 2ª dosis (p-value 0,0766469): **No hay correlación.**

Correlación de *variables categóricas* (grupos sanguíneos) a los 14 días. Se realiza el test de la mediana para comprobar si existen diferencias significativas entre los grupos sanguíneos.

X-squared	Df	p-value
12823	6	0,04594

Con un significativo < 0,05 se acepta la diferencia entre grupos. Diferencia entre que grupos existe tal diferenciación.

Comparación	P-value	p-value ajustado
A- / A+	0.7211	0.7766
A- / AB-	0.0909	0.4231
A- / AB+	0.0100	0.0700
A- / B-	0.3173	0.4231
A- / B+	0.5259	0.6306
A- / O-	0.6256	0.7007
A- / O+	0.2354	0.4231
A+ / AB-	0.1542	0.4231
A+ / AB+	0.0050	0.0525
A+ / B-	0.3101	0.4231
A+ / B+	0.2123	0.4231



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

A+ / O-	0.3093	0.4231
A+ / O+	0.5405	0.6306
AB- /AB+ (AB- 3 Indivi.)	0.8658	0.8658
AB- / B-	0.4795	0.6103
AB- / B+	0.1410	0.4231
AB- / O-	0.1025	0.4231
AB- / O+	0.1478	0.4231
AB+ /B- (AB+ 6 indiv.)	0.3173	0.4231
AB+ / B+	0.1184	0.4231
AB+ / O-	0.0006	0.0178
AB+ / O+	0.0056	0.0525
B- / B+	0.2801	0.4231
B- / O-	0.3173	0.4231
B- / O+	0.3173	0.4231
B+ / O-	0.8055	0.8353
B+ / O+	0.2296	0.4231
O- / O+	0.2884	0.4231

Conclusión: Tomando como referencia el valor del p-ajustado, únicamente se destacan diferencias significativas entre: el grupo **AB+** (AB+, 5 individuos) respecto a los grupos **A-**, **A+**, **O-** y **O+**, no en cambio respecto a los grupos **AB-** y **B+**.

3.5.2 - Correlaciones: Títulos de anticuerpos a los 3 meses

Correlaciones entre las variables continuas (linfocitos, neutrófilos N/L):
Nivel de anticuerpos y linfocitos tras la 2ª dosis (0,21030): **No hay correlación.**

Nivel de anticuerpos y N/L tras la 2ª dosis (-0,1725): **No hay correlación**

Nivel de anticuerpos y neutrófilos tras la 2ª dosis (-0,0499): **No hay correlación.**

Nivel de anticuerpos y linfocitos tras la 3 meses (0,1692): **No hay correlación.**

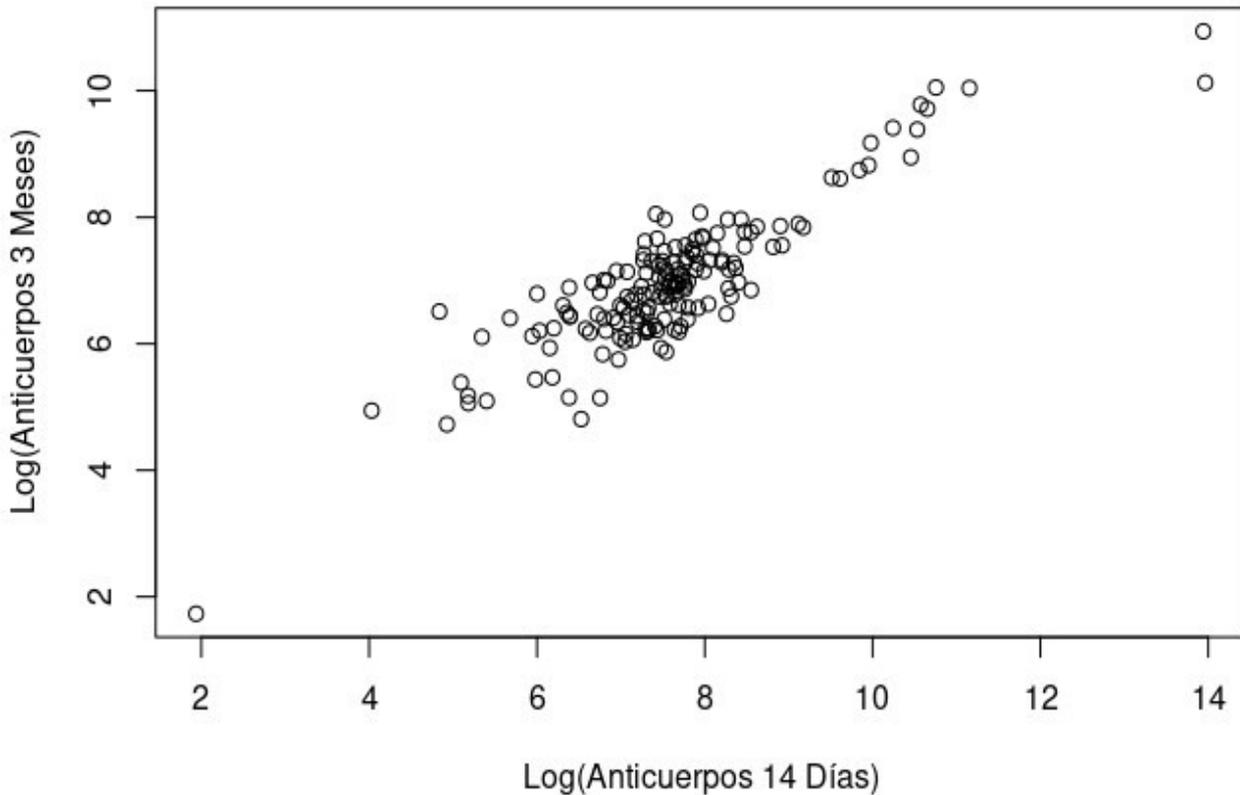
Nivel de anticuerpos y N/L tras 3 meses (-0,1122): **No hay correlación**

Nivel de anticuerpos y neutrófilos 3 meses (-0,0042): **No hay correlación.**



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Correlación: 0.887478997505487

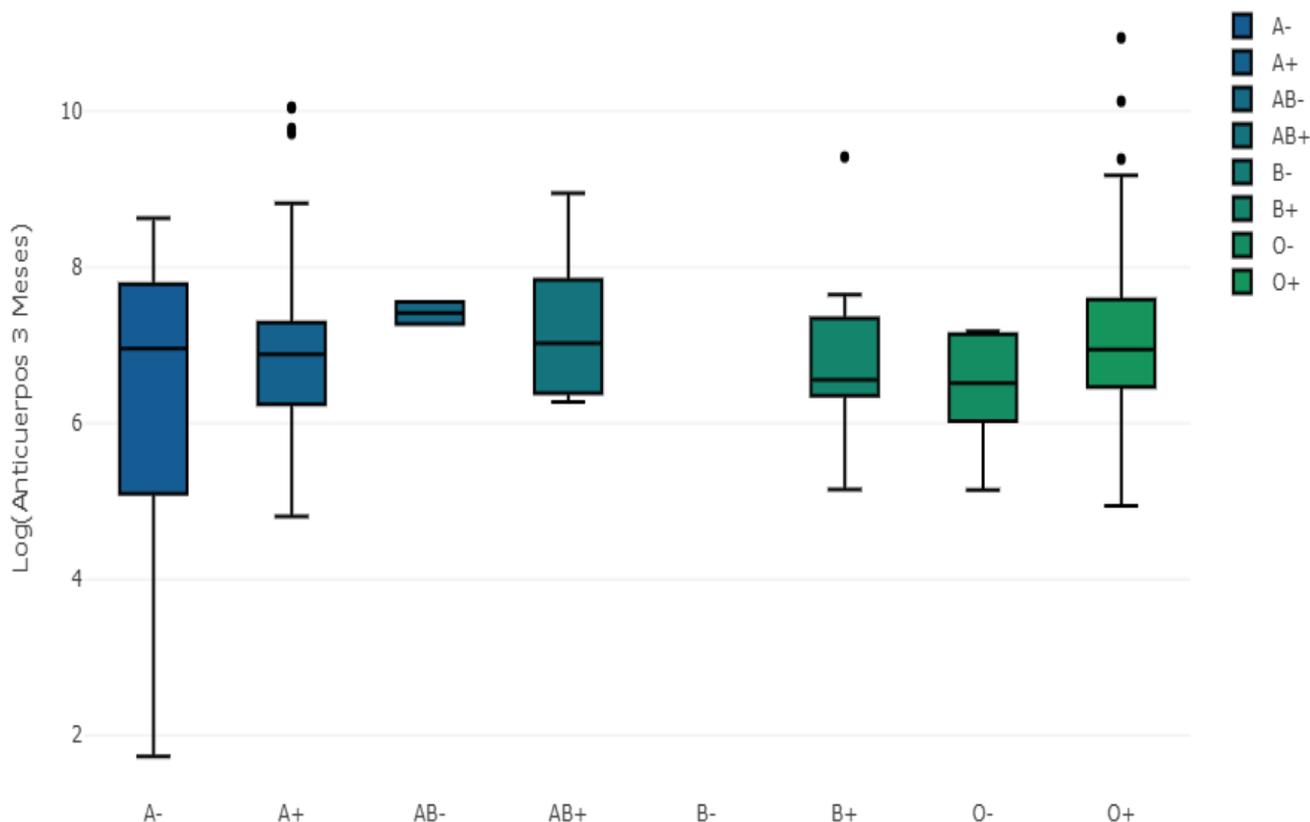


Nivel de anticuerpos 3 meses y 14 días (0,8874): **Si hay correlación pues el valor de acerca a una pendiente de 1,0.**

Conclusión: Si existe correlación con los títulos de anticuerpos a los 3 meses y los 14 días posteriores a la vacunación (0,88747899).



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Correlación de variables categóricas (grupos sanguíneos)

Se realiza el "test de la mediana" para comprobar si existen diferencias significativas entre los grupos sanguíneos.

5.7967	6	0.4463

Conclusión: No existe una diferencia significativa entre grupos sanguíneos.

3.5.3 - Correlaciones: Títulos de anticuerpos a los 6 meses

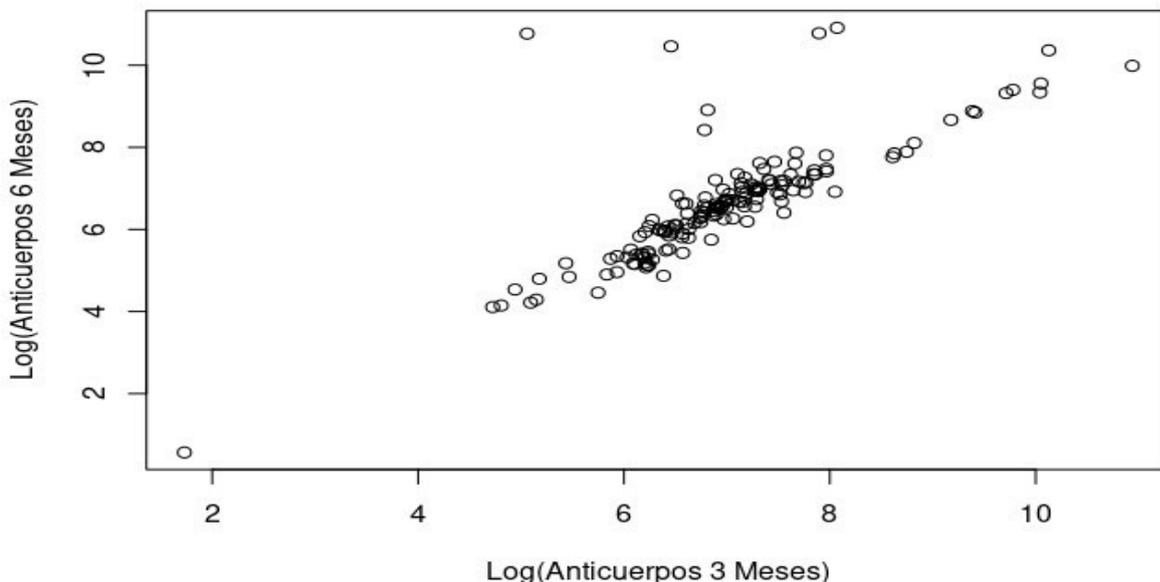
Correlaciones (Ver pendiente) entre las variables continuas:



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

- Nivel de anticuerpos y linfocitos tras la 2ª dosis (0,2325): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y N/L tras la 2ª dosis (-0,1413): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y neutrófilos tras la 2ª dosis (-0,00065): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y linfocitos tras 3 meses (0,1730): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y N/L tras 3 meses (-0,0853): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y neutrófilos tras 3 meses (0,0205): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y linfocitos tras 6 meses (0,1870): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y N/L tras 6 meses (--0,1137): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y neutrófilos tras 6 meses (0,0179): **No hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y anticuerpos 14 días (0,6683): **Si hay correlación.**
- Nivel de anticuerpos y anticuerpos 3 meses (0,8034): **Si hay correlación.**

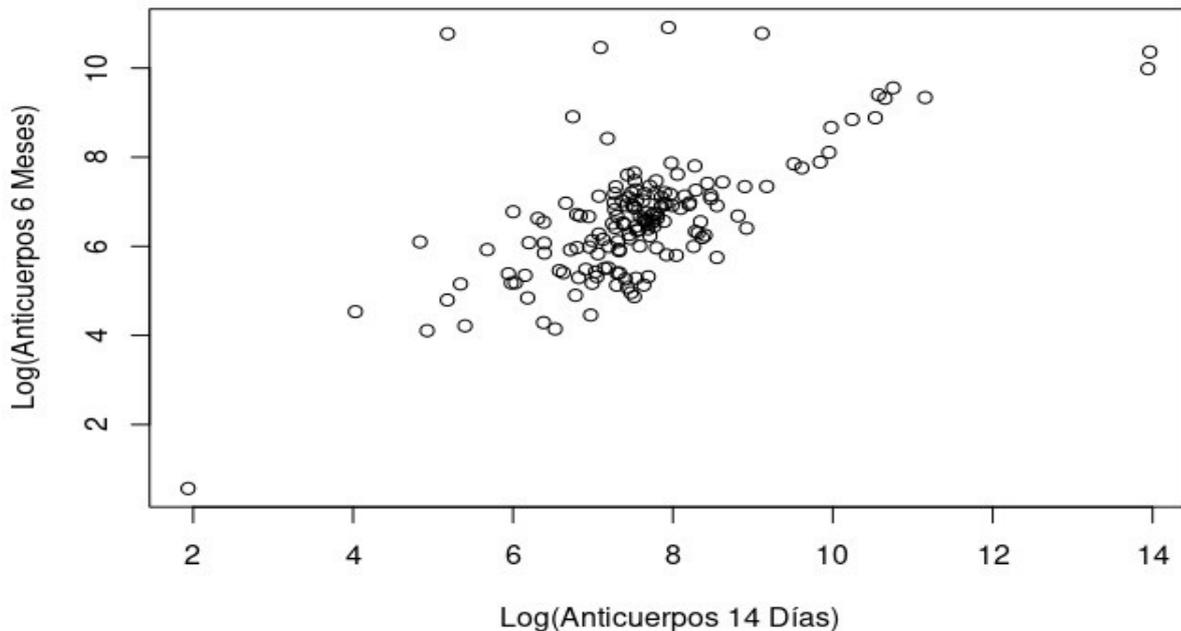
Correlación: 0.803494544164931





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Correlación: 0.668327524255942



Conclusión: Sólo se tiene correlación con los títulos de anticuerpos a los 14 días posteriores a la vacunación y a los 3 meses.

Correlación de variables categóricas (grupos sanguíneos) respecto a los 6 meses.

Correlación de variables categóricas (grupos sanguíneos). Se realiza el test de la mediana para comprobar si existen diferencias significativas entre los grupos sanguíneos

X-squared	Df	p-value
10.037	6	0.1231

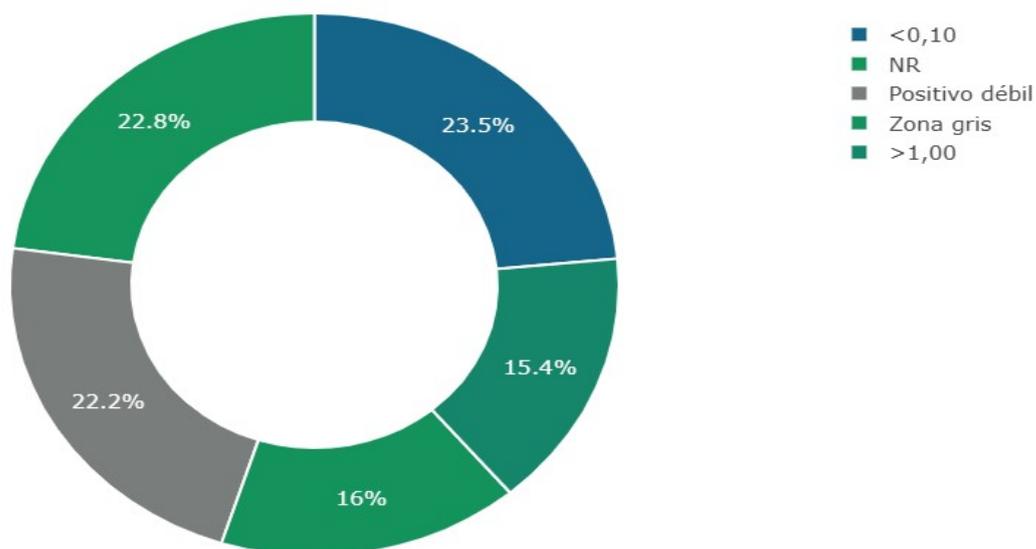
Conclusión: No existe una diferencia significativa entre los grupos sanguíneos a los 6 meses.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

4 - ESTUDIO A LOS 9 MESES

4.1 – Inmunidad celular



4.2 - CONTRASTE DE HIPÓTESIS

4.2.1 - Nivel de anticuerpos en la inmunidad celular

Momento temporal	Comparación	P-value	p-adjust
9M_2	< 0,10 —Zona gris	0,8808	0,4455
9M_2	<0,10 – Positivo débil	0,0501	0,0301
9M_2	< 0,10- >1,00	2,8814	0,8814
9M_2	Zona gris- Positivo débil	0,8808	0,4455
9M_2	Zona gris- >1,00	0,4949	0,2474
9M_2	Positivo débil - >1,00	0,2827	0,1413

Existe una diferencia significativa entre los valores en <0,10 – Positivo débil y el nivel de anticuerpos.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

4.2.2 - No Infectados (no han dado positivo). Inmunidad celular

Repetamos el proceso pero tomando únicamente los individuos que *no han dado positivo (no infectados)*.

Momento temporal	X-squared	df	p-value
9M_2	7,24	3	0,064

Conclusión. Asumimos que tenemos significancia. Aun observando que queda un poco por encima de 0.05.

Momento temporal	Comparación	P-value	p-adjust
9M_2	< 0,10 --Zona gris	0,6244	0,3498
9M_2	<0,10 – Positivo débil	0,5929	0,2964
9M_2	< 0,10- >1,00	0,3421	0,2905
9M_2	Zona gris- Positivo débil	0,6244	0,3104
9M_2	Zona gris- >1,00	0,4842	0,2905
9M_2	Positivo débil - >1,00	0,6244	0,3104

Conclusión: No se observa ninguna diferencia significativa en los individuos no infectados.

4.2.3 - Infectados. Inmunidad celular.

X-squared	df	p-value
7,5181	3	0,057093

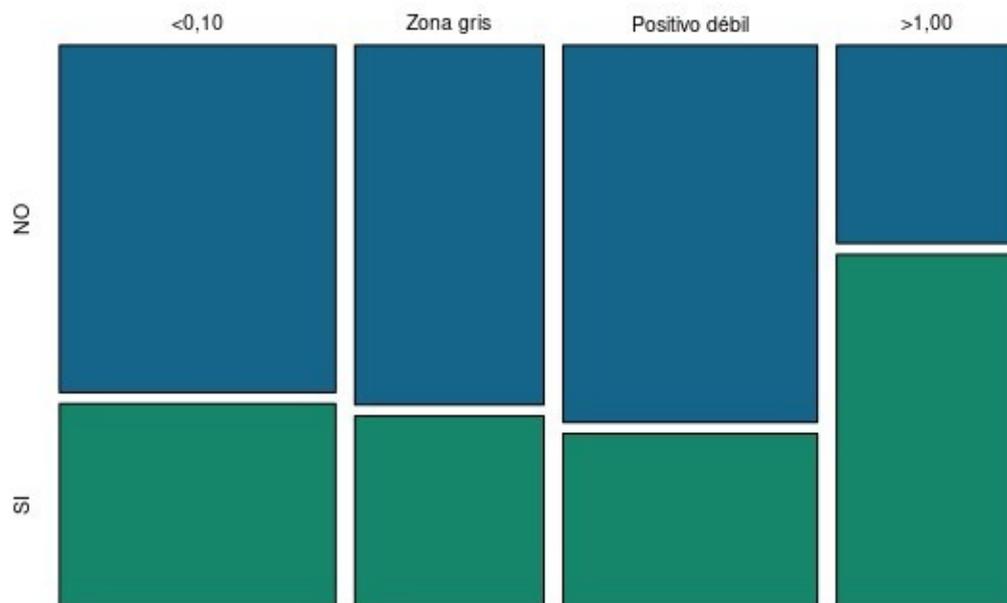
Conclusión: Con un nivel de significación de 0.05, no podríamos rechazar en ninguno de los casos la hipótesis nula, luego consideraremos que hay independencia entre ambas variables, es decir, el haberse infectado no está asociado a una mayor cantidad de inmunidad celular. Pero si no somos tan estrictos podemos observar que el p-valor es 0.05709, por lo que nos estamos quedando fuera por muy poco. Por lo que podríamos asumir no rechazar la hipótesis nula y asumir que existe alguna asociación entre las dos variables.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Observemos la distribución.

Infectados vs. Inmunidad celular



Para ver si en los casos **positivos y/o débiles son significativamente diferentes el haber o no pasado la infección**, haremos lo siguiente: En la variable inmunidad celular reduciremos la cantidad de categoría a dos "Positivo débil" y "No positivo débil". Una vez hecho esto realizaremos el "test X^2 ". Si mantenemos la hipótesis nula, entonces podremos ver si los porcentaje de cada categoría nos dan mas información.

X-squared	df	p-value
1.12941078478157	1	0.287901054441449

Conclusión: No existe una asociación diferenciación significativa entre las variables. Por lo tanto, no podemos determinar que tengan

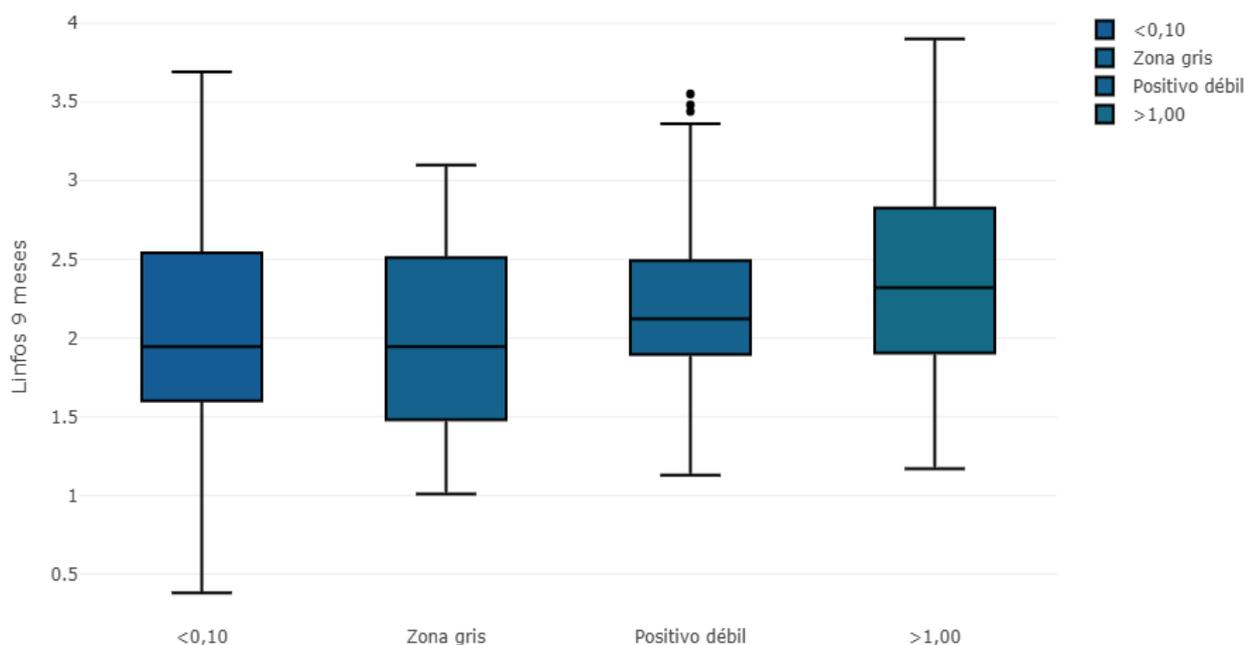


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

una inmunidad celular positiva y / o débil tenga relación con que se hayan infectado o no.

4.3 - CORRELACIONES

4.3.3.1 - Correlación de linfocitos a los 9 meses tras 2ª dosis, todos los individuos



Se realiza el test de la mediana

X-squared	df	p-value
8.94847740059129	3	0.0299838090135722

Conclusión: Con una significancia del 0,05 se acepta la diferencia entre grupos (linfocitos a los 9 meses respecto a inmunidad celular),



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Pero veamos ahora entre que grupos existe tales diferencias

Comparación	P-value	p-adjust
< 0,10 --Zona gris	1	1
<0,10 – Positivo débil	0,7818	0,2807
< 0,10- >1,00	0,1084	0,1081
Zona gris- Positivo débil	0,9015	0,5409
Zona gris- >1,00	0,7818	0,2807
Positivo débil - >1,00	0,7818	0,2807

Conclusión: Tal como podemos observar no tenemos ninguna diferencia significativa entre los grupos de inmunidad celular y linfocitos.

Veamos que ocurre si tomamos únicamente aquellos individuos que no han dado positivo en la pruebas PCR/Ag.

Se realiza el test de la mediana

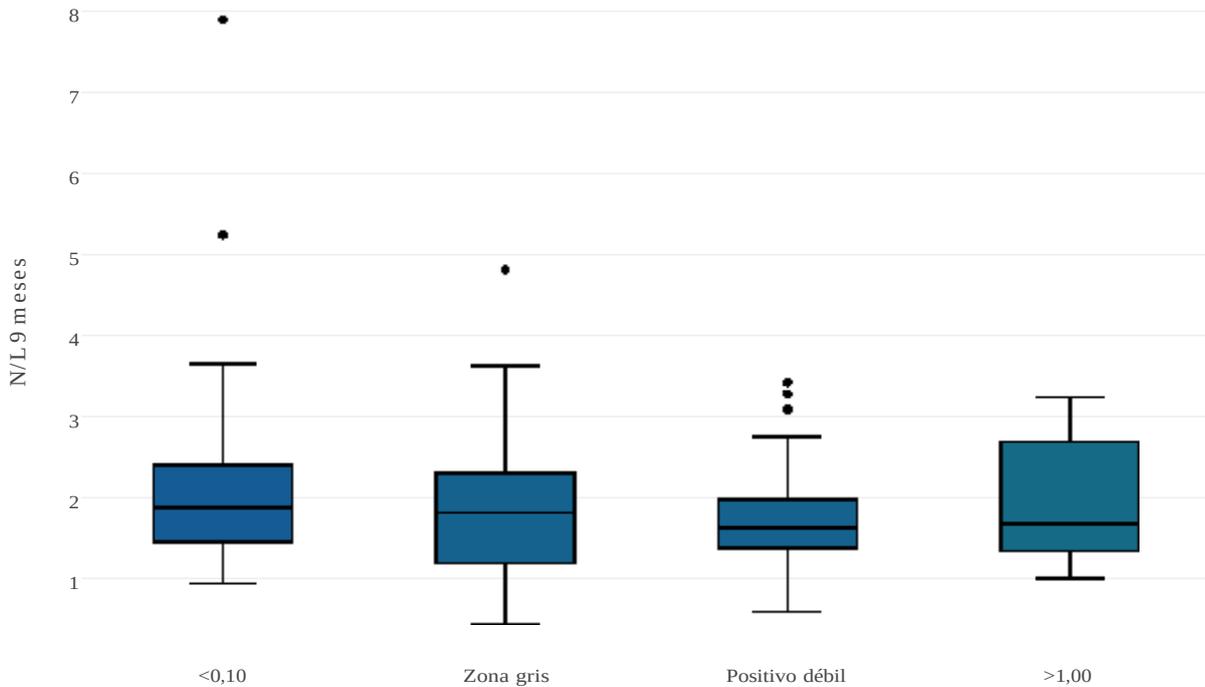
X-squared	df	p-value
1.52941176470588	3	0.675498935438359

Conclusión: No existe diferencia significativa entre grupos.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

4.3.1.2 - Correlación N/L a los 9 meses



Se realiza el test de la mediana

X-squared	df	p-value
5.32703553756185	3	0.149357684653386

Conclusión: No existe diferencia significativa en los grupos.

Veamos que ocurre si tomamos únicamente aquellos individuos que no han dado positivo en la pruebas PCR/Ag

Se realiza el test de la Mediana

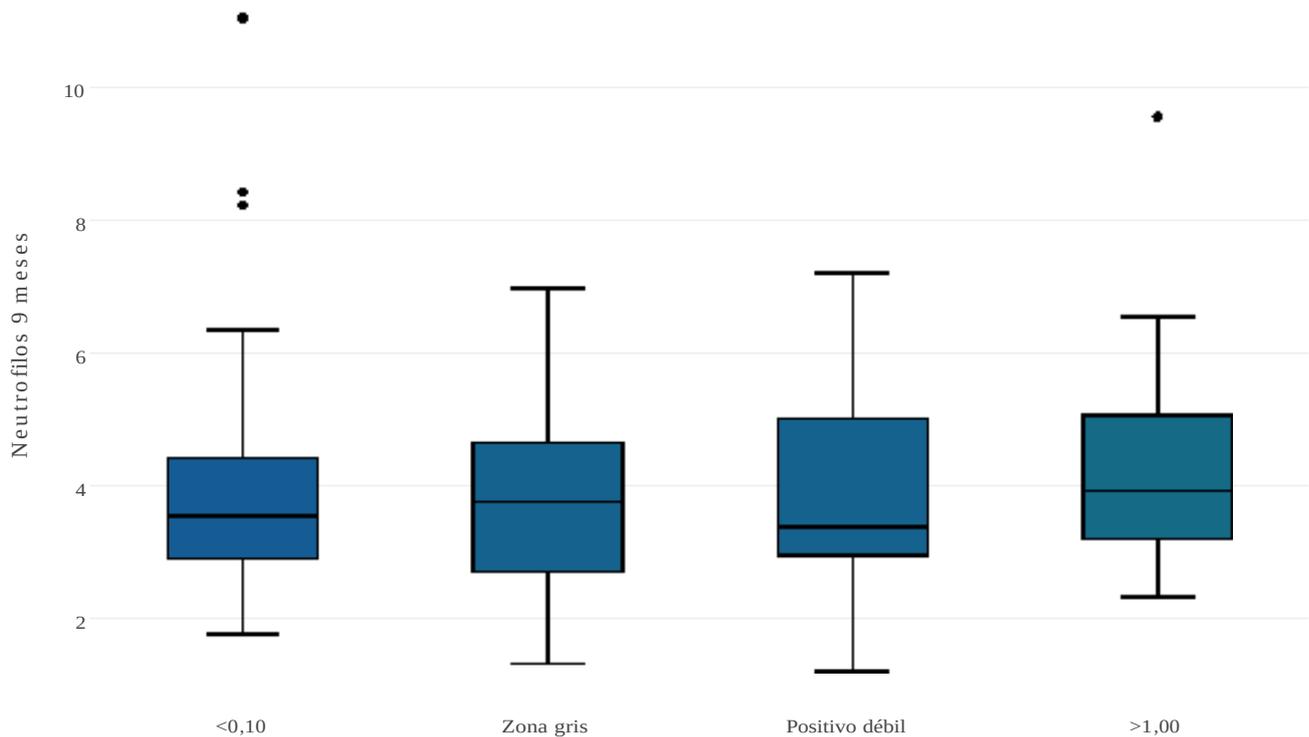
X-squared	df	p-value
5.32703553756185	3	0.149357684653386



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Conclusión: No existe diferencia significativa entre grupos.

4.3.1.3 -Correlación neutrófilos. 9 meses tras la 2ª dosis



Se realiza el test de la mediana

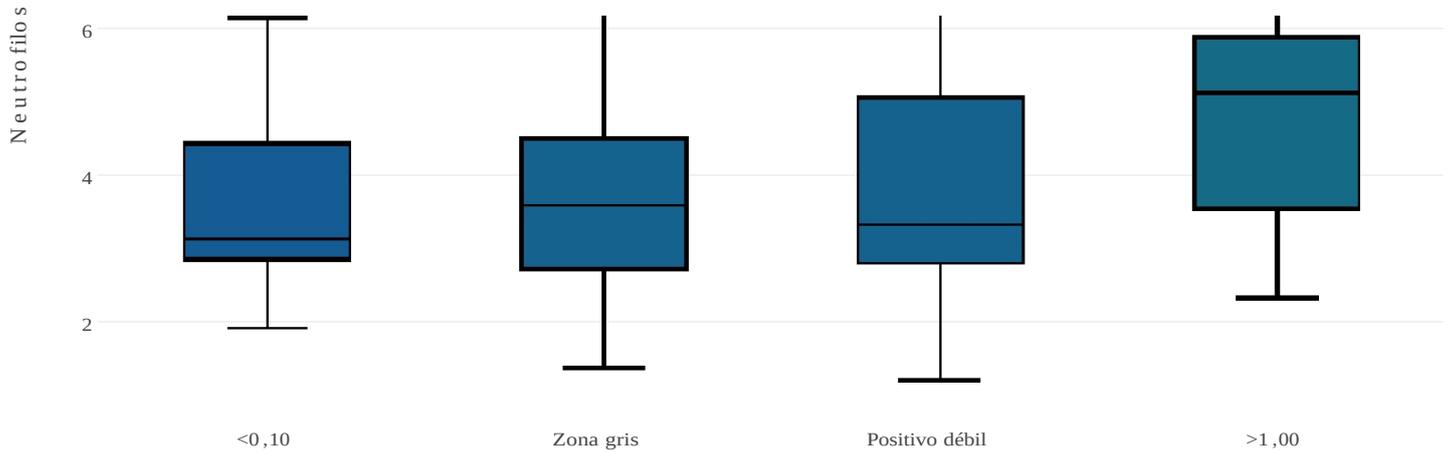
X-squared	df	p-value
4.51862503861354	3	0.210634980788593

Conclusión: No existe diferencia significativa en los grupos

Veamos que ocurre si tomamos únicamente aquellos individuos que no han dado positivo en la pruebas.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Se realiza el test de la mediana

X-squared	df	p-value
4.11888927110805	3	0.248909110309221

Conclusión: No existe diferencia significativa entre grupos.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

**4.3.2 - Inmunidad celular relación sexo/edad/grupo
sanguíneo/sanitario/no sanitario**

4.3.2.1 - Sexo

	<0,10	Zona gris	Positivo débil	>1,00
Female	28	16	30	19
Male	10	10	6	6

4.3.2.2 - Edad

	<0,10	Zona gris	Positivo débil	>1,00
18-29	0	1	3	0
30-39	7	5	9	3
40-49	10	11	9	6
50-64	21	8	15	16
	0	1	0	0

4.3.2.3 - Grupo sanguíneo



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
**“ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
 PERSONAL DEL COG” (en colaboración con NNBi)**

	<0,10	Zona gris	Positivo débil	>1,00
A-	2	1	2	0
A+	16	12	13	9
AB-	0	1	0	0
AB+	1	0	2	1
B-	0	0	0	0
B+	3	4	2	3
O-	4	0	3	2
O+	12	8	14	10

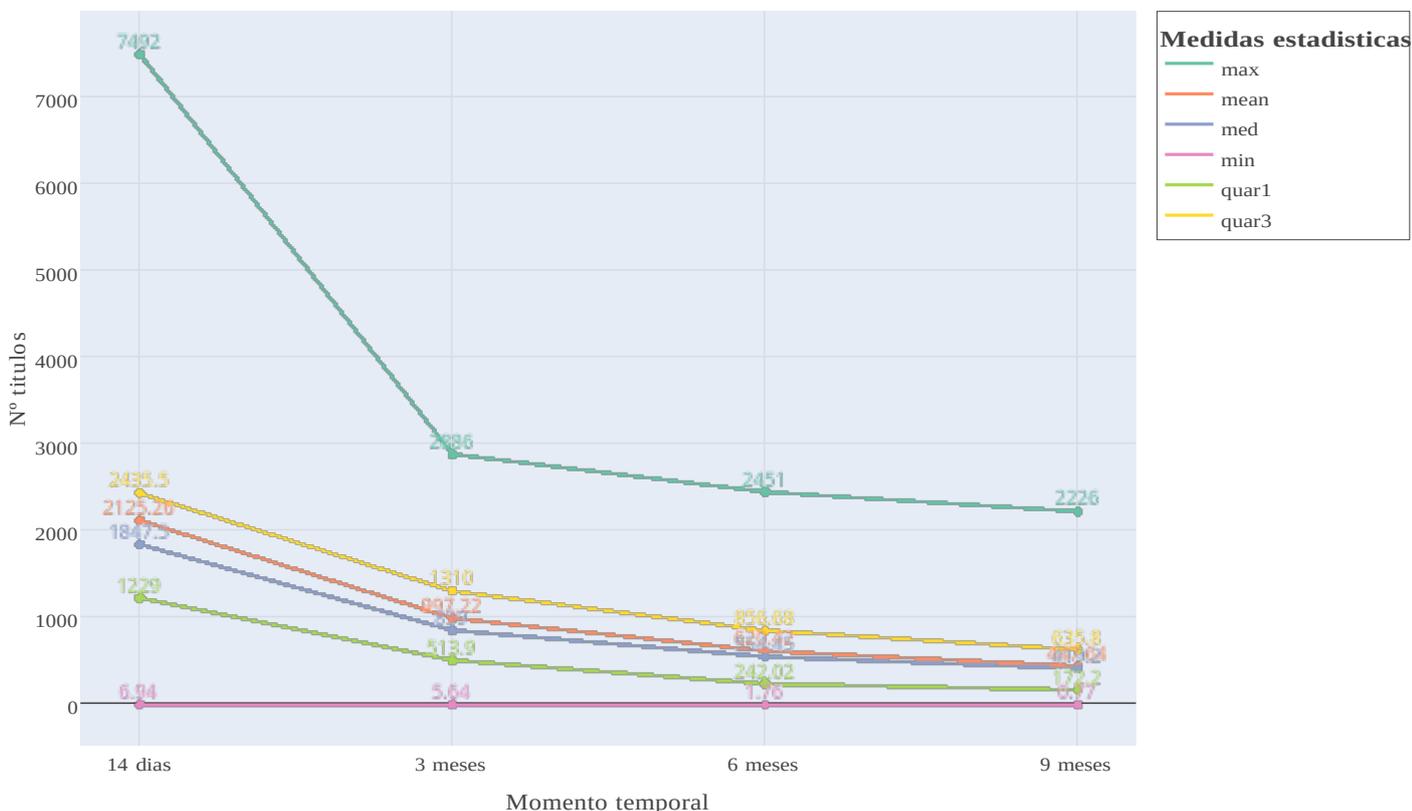
4.3.2.4 - Sanitario/No sanitario

	< 0,10	Zona gris	Positivo débil	> 1,00
No Sanitario	20	7	7	9
Sanitario	18	19	29	16



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

4.4 - Tendencia de descenso del título de anticuerpos



Se ha eliminado el valor 45362 de la variable de los títulos a los 14 días de la segunda dosis para así facilitar la comprensión de la gráfica. Desde los 3 meses hasta los 9 meses se observa un descenso de títulos.

4.5 - ELEVACIÓN DE TÍTULOS

Se realiza el porcentaje de títulos que se incrementan respecto a la toma anterior

	3 meses tras 2ª dosis	6 meses tras la 2ª dosis	9 meses tras la 2ª dosis	3 meses tras la 3ª dosis
Incrementos de Ac	28	18	15	40
Bajadas de Ac	127	135	134	118
% incrementos de Ac	6	8	12	28,4



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Conclusión: Se puede observar que el mayor porcentaje de individuos que han tenido un incremento se encuentran a los 3 meses tras las dosis de refuerzo.



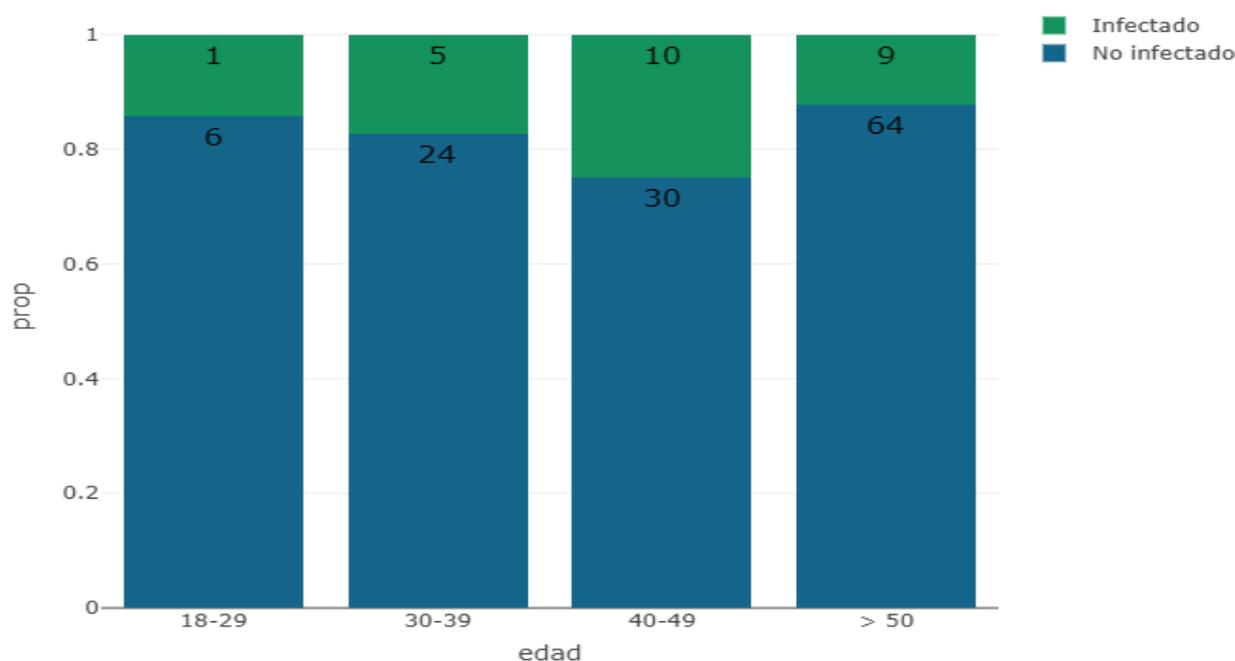
SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

5 - ESTUDIO DE INFECCIONES A LO LARGO DEL TIEMPO

5.1 - Generales

5.1.1 - Infectados 2ª dosis

Total de infectados (diagnosticados) tras la 2ª dosis hasta los 9 meses son: 25 de 143 (17,5%).



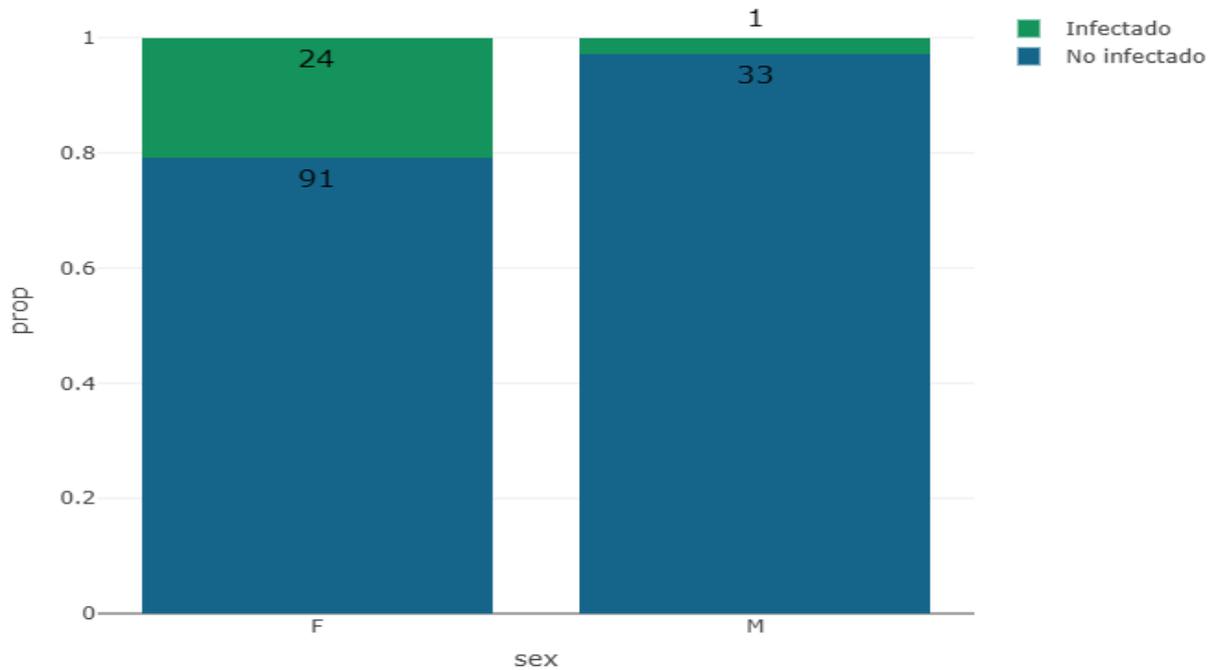
Total de incrementos de anticuerpos (diagnosticados y no diagnosticados) : 61 individuos (42,6 %). Contrasta la diferencia tan grande entre los dos porcentajes.

5.1.1.1 - Infectados según el sexo

De 149 individuos estudiados: Del sexo femenino 24 de 115 (20,8%) y 1 de 24 del sexo masculino (2,9 %)

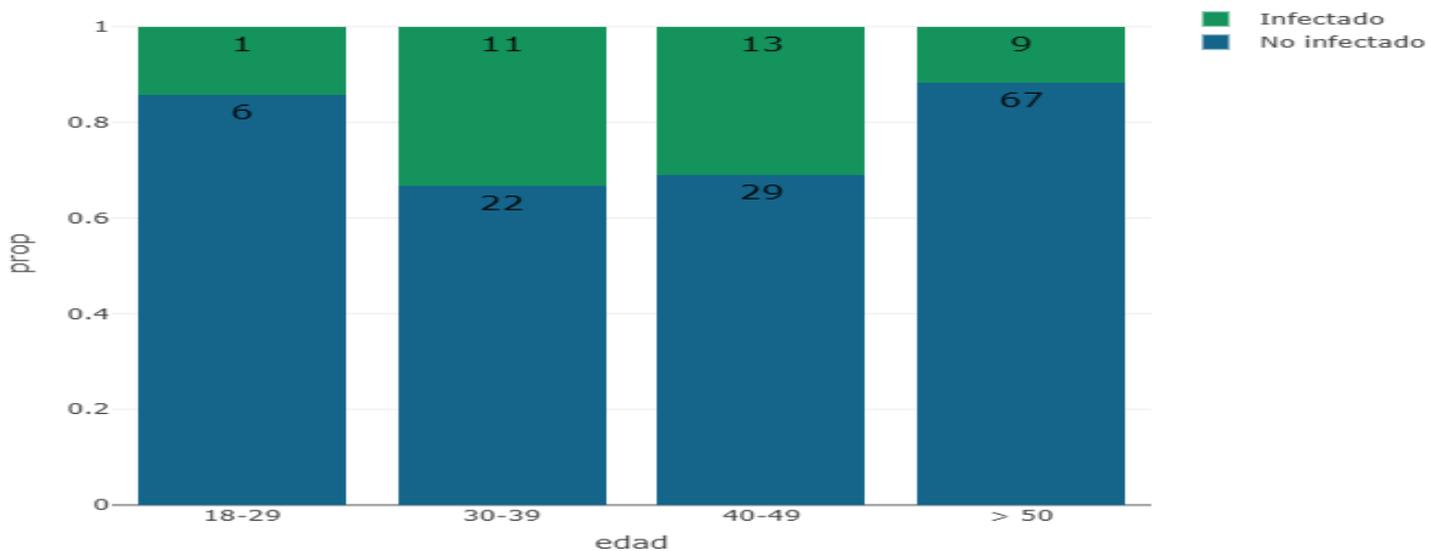


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



5.1.2 - Infectados tras la 3ª dosis

Total de infectados (diagnosticados) tras la 3ª dosis son: 34 de 158 (22,5%)



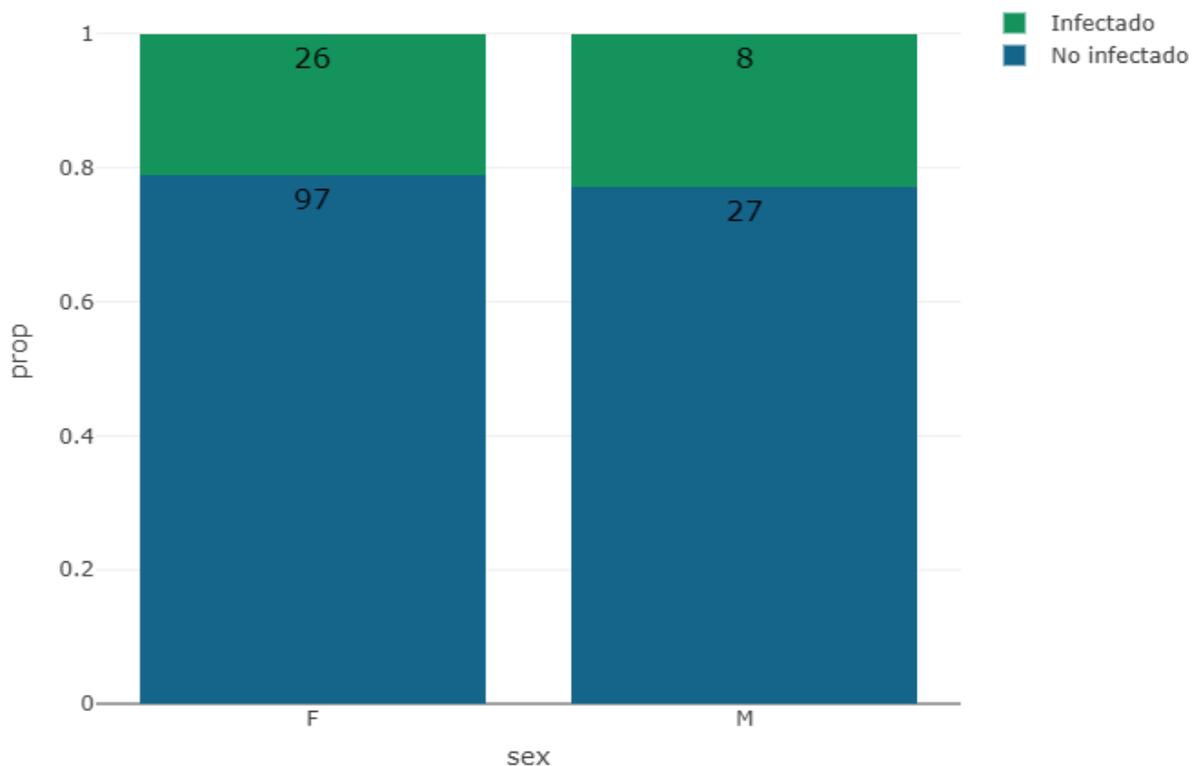


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Total de incrementos de anticuerpos diagnosticados y no diagnosticados:
40 individuos (28,4%).

5.1.2.1 - Por sexo

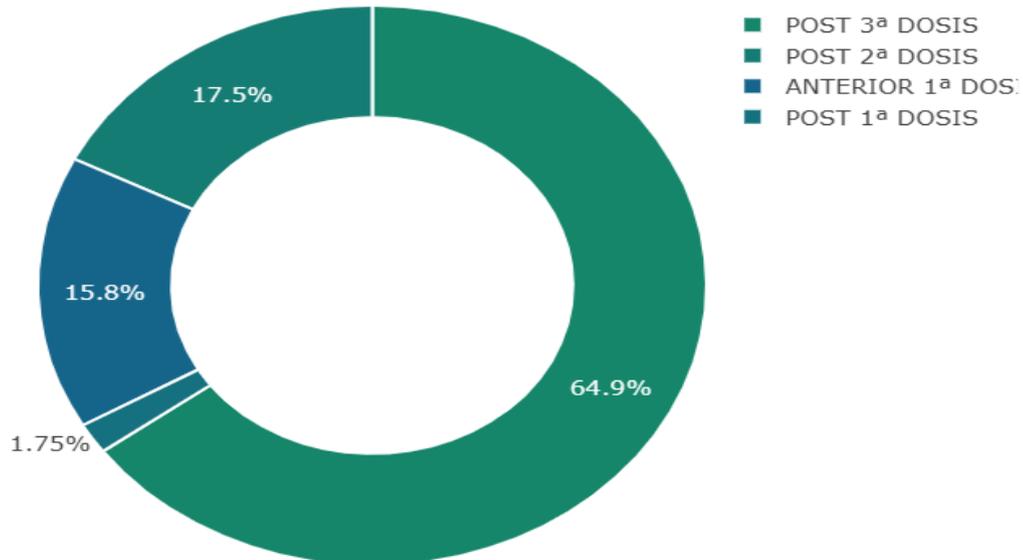
De 158 individuos estudiados: Del sexo femenino 26 de 123 (21%) y 8 de
35 del sexo masculino (22,8%)





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

5.1.3 - Infectados sintomáticos



Se observa un claro aumento de infectados sintomáticos tras la 3ª dosis de refuerzo (64,9 %) respecto entre la 2ª dosis y 3ª dosis (17,5%).

5.2 - CONTRASTE DE HIPÓTESIS

5.2.1 - Tipo de dosis administrada

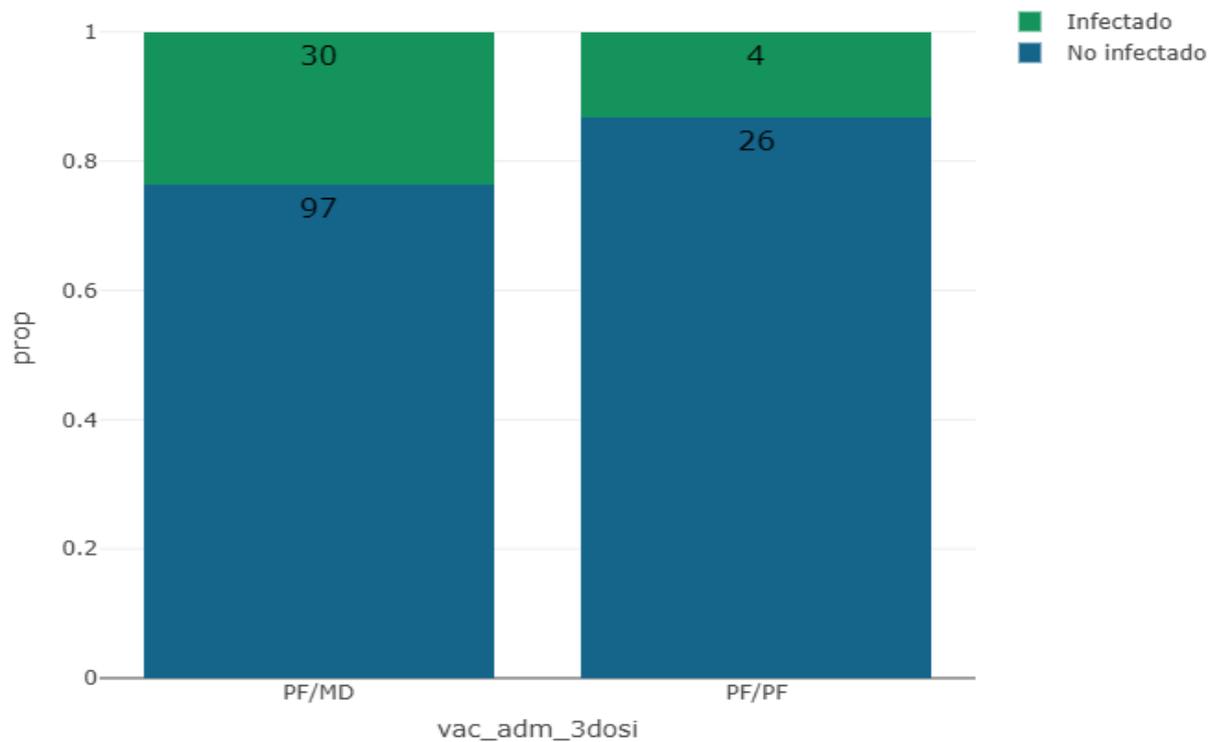
En la 3ª dosis se utilizaron otras vacunas aparte de la Pfizer.

Tenemos dos categorías que apenas tienen valores, por lo que se descarta para facilitar el análisis. Las descartadas son "Pfizer/-" y "Pfizer/Janssen".

Vemos la relación que pueda haber con haberse infectado o no.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)



Total individuos: 157 los cuales 127 Pfizer/Moderna (23,6% infectados diagnosticados) y 30 Pfizer/Pfizer (13,3% infectados diagnosticados) .

X - X-squared	df	p-value
0,968424434	1	0,325073

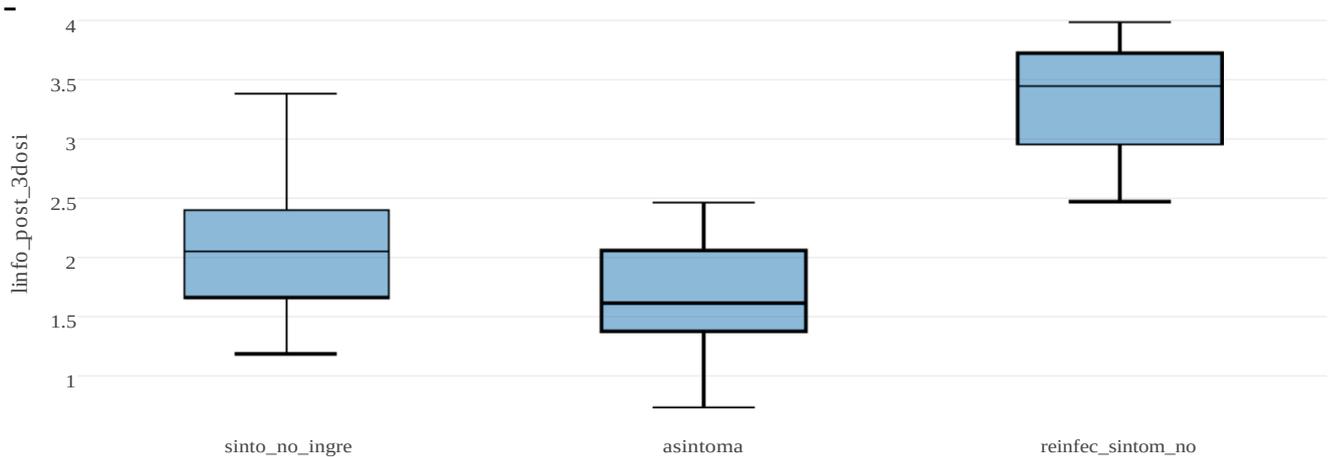
Conclusión: Con ese grado de significación estadística se rechaza la hipótesis nula, luego se considera que no hay independencia entre ambas variables o sea no hay diferencia en el tipo de vacuna y si se han infectado o no.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

5.2.2 - Infectado con la 3ª dosis

5.2.2.1 - Contraste de los infectados/linfocitos post 3ª dosis

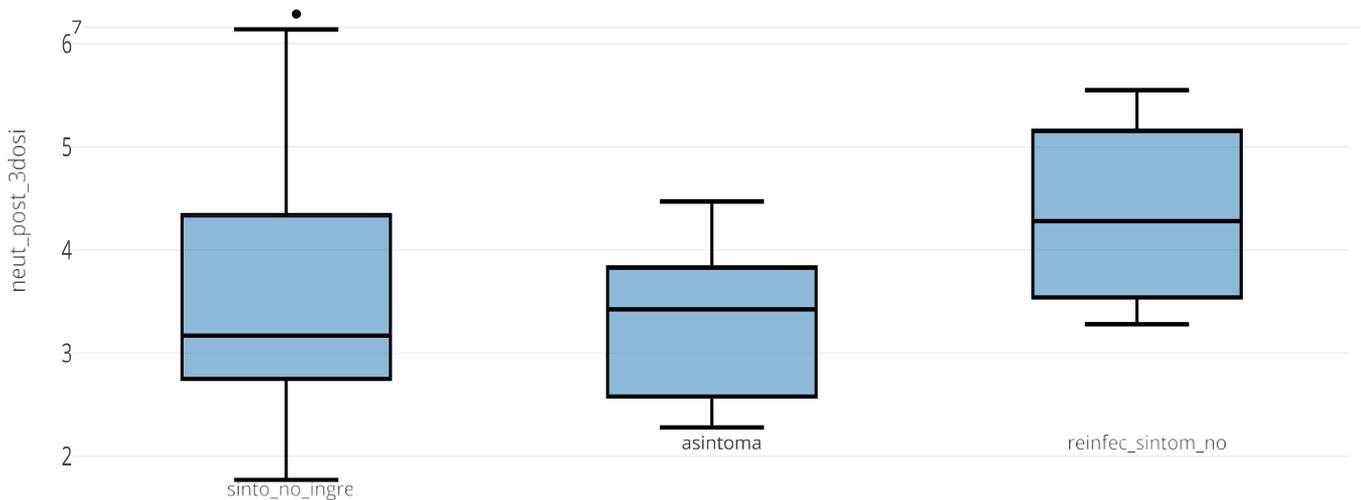


Se realiza el contraste para ver la posible relación.

Df	p-value
2	0,03876

Conclusión: Si existen diferencias significativas entre los tipos de infección respecto a los linfocitos.

5.2.2.2 - Contraste de los infectados/neutrófilos post 3ª dosis





SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

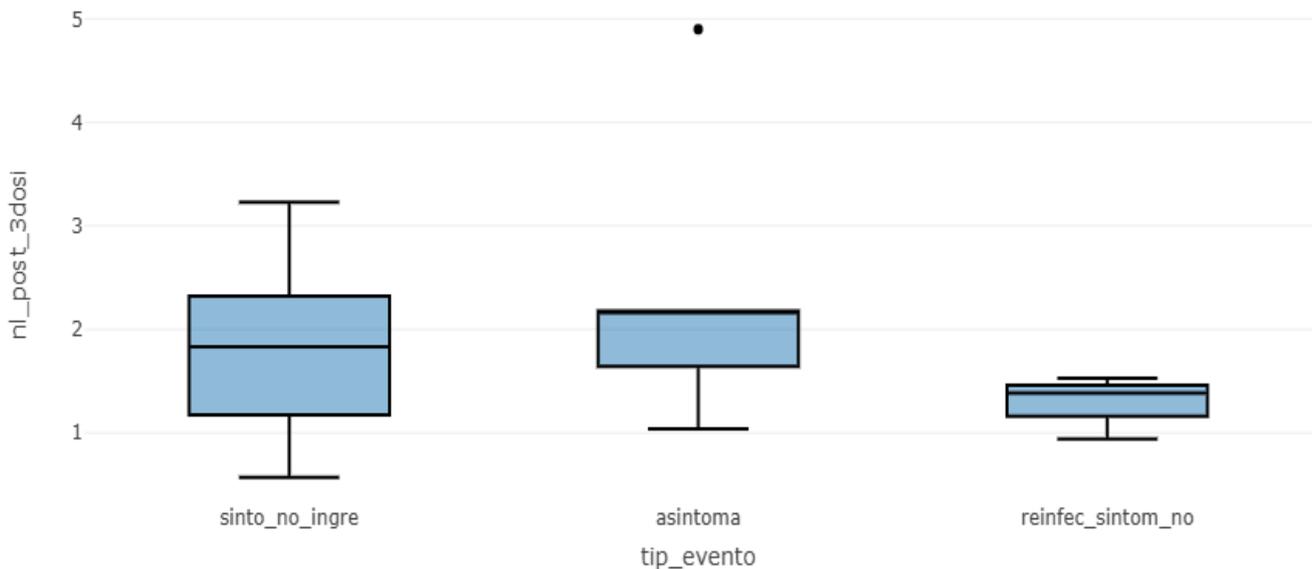
tip_evento

Se realiza el contraste.

Df	p-value
2	0,5294

Conclusión: No existen diferencias significativas entre los tipo de infección respecto a los neutrófilos tras la 3ª dosis.

5.2.2.3 - Contraste de los infectados/(N/L) post 3ª dosis



Se realiza el contraste.

Df	p-value
2	0,1026

Conclusión: No existen diferencias significativas
Es curioso pensar que si existe diferencia significativa en los linfocitos y no hay en la relación Neutrófilos/Linfocitos.

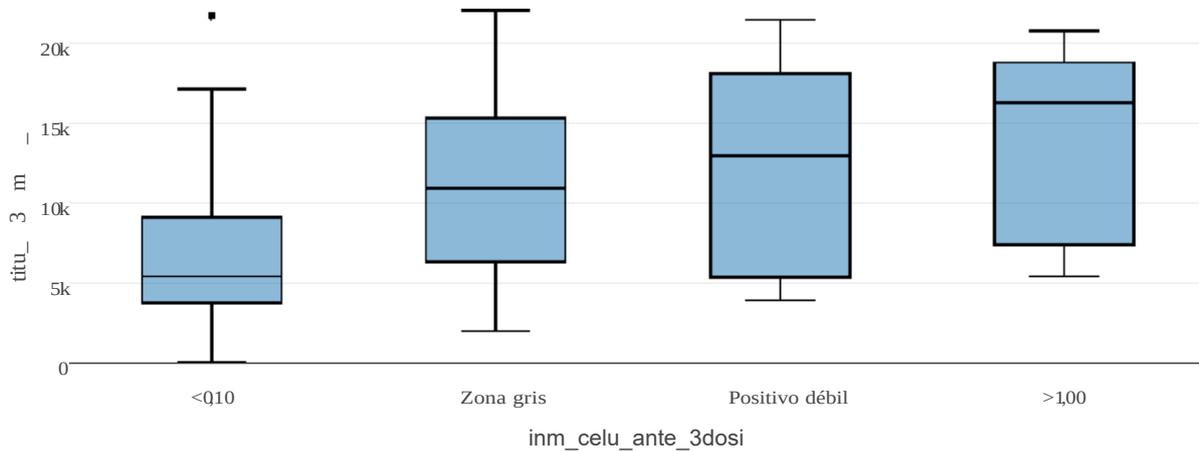


SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

5.2.3 - Inmunidad Celular (IC)

5.2.3.1 - Inmunidad celular respecto al nivel de anticuerpos 3 meses post 3^a dosis

IC:<0,10:	Mediana Ac:	5508 U/mL
IC: 0,1-0,2 (Zona gris):	Mediana Ac:	10971 U/mL
IC:0,2-1,0 (Positivo débil):	Mediana Ac:	13047 U/mL
IC: > 1,0:	Mediana Ac:	16341 U/mL



Se realiza el contraste

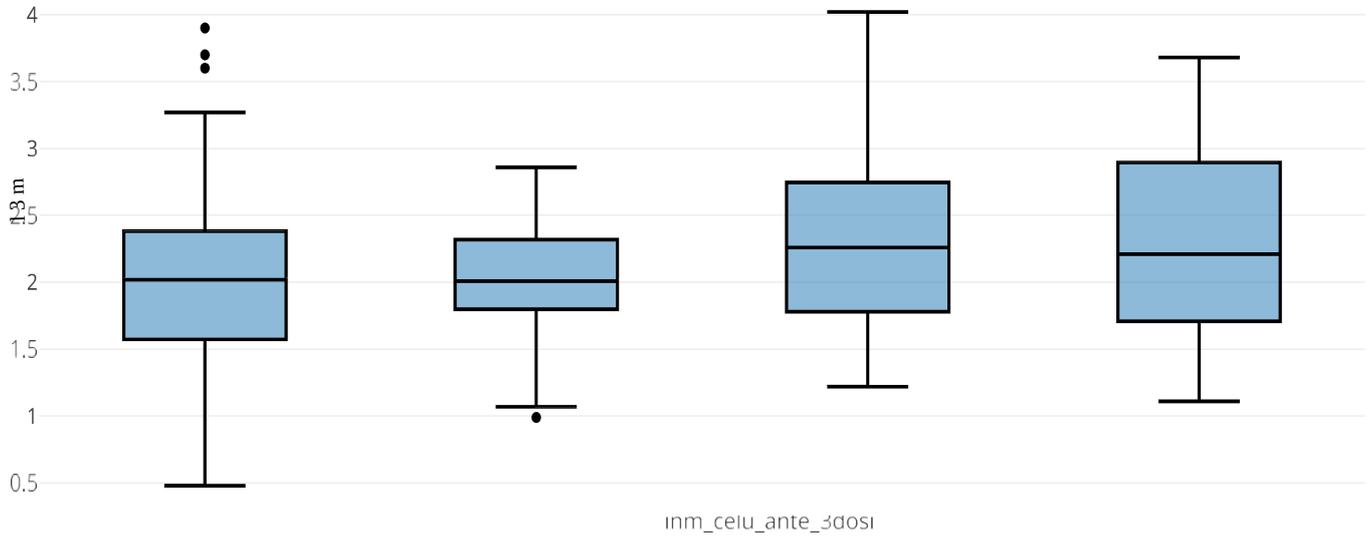
Df	p-value
3	0,1315

Conclusión: No existen diferencias significativa, y si se observa un aumento en la mediana de anticuerpos respecto a la inmunidad celular.

5.2.3.2 - Inmunidad celular respecto a linfocitos 3 meses post 3^a dosis



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

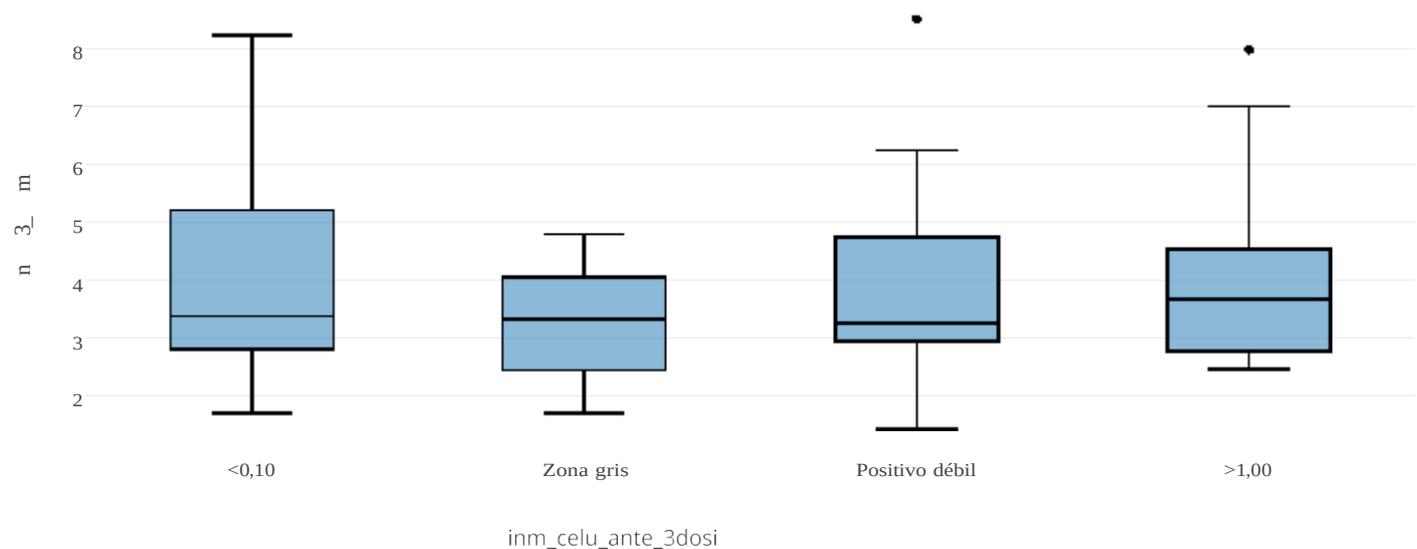


Se realiza el contraste

Df	p-value
3	0,3316

Conclusión: No existen diferencias significativas.

5.2.3.3 - Inmunidad celular respecto a neutrófilos 3 meses post 3^a dosis





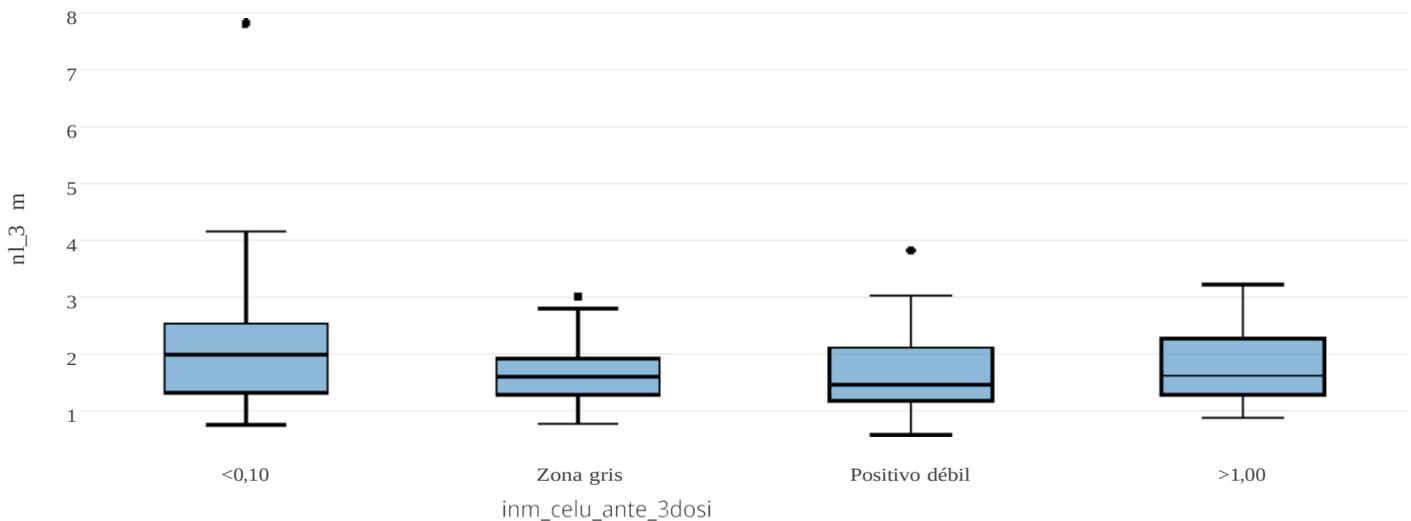
SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Se realiza el contraste

Df	p-value
3	0,4847

Conclusión: No existen diferencias significativas.

5.2.3.4 - Inmunidad celular respecto a N/L 3 meses post 3ª dosis



Se realiza el contraste

Df	p-value
3	0,55

Conclusión: No existen diferencias significativas.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

5.3 - Correlaciones

5.3.1 - Infectados en 2ª dosis vs 3ª dosis

5.3.1.1 - Por franjas de edad

La franja de edad entre 18-29 no la analizaremos ya que no tenemos suficientes individuos. Para ello utilizaremos el test de McNemar. En nuestro caso debemos utilizar un "test binomial" ya que no tenemos el mínimo de individuos necesarios como para poder aplicar el McNemar. Para ello aplicaremos las hipótesis.

$H_{\{0\}}$: La tercera dosis es independiente sobre las infecciones.

$H_{\{1\}}$: La tercera dosis influye en los infectados.

Franja de edad	p-value
30-39	0,1796
40-49	0,8238
> 50	1

Conclusión: No existen diferencias significativas para rechazar $H_{\{0\}}$ en favor de que si existe relación en que la 3ª dosis influye en los infectados según su edad.

5.3.1.2 - Por sexo

Para ello utilizaremos el test de McNemar. En nuestro caso debemos utilizar un test binomial ya que no tenemos el mínimo de individuos necesarios como para poder aplicar el McNemar. Para ello aplicaremos las hipótesis.

$H_{\{0\}}$: La tercera dosis es independiente sobre las infecciones.

$H_{\{1\}}$: La tercera dosis influye en los infectados.

Sexo	p-value
Mujer	0,8746
Hombre	0,1250



FUNDACIÓN
Centro Oncológico de Galicia

"José Antonio Quiroga y Piñeyro"

SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

Conclusión: No existen diferencias significativas para rechazar H_0 en favor de que si existe relación en que la tercera dosis influye en los infectados según su sexo.



SERVICIO DE LABORATORIO Y ANÁLISIS CLÍNICOS
"ESTUDIO OBSERVACIONAL POST-VACUNACIÓN COVID-19 EN
PERSONAL DEL COG" (en colaboración con NNBi)

6 - RESUMEN

Los títulos obtenidos tanto después de una infección así como tras una vacuna muestran una variación considerable de un individuo a otro.

El nivel de anticuerpos desciende a lo largo del tiempo en todos aquellos que no han sido contagiados.

No hay diferencias por sexo ni por rangos de edad tanto en contagiados como en no contagiados.

Se observa un aumento de Anticuerpos que coincide en la mayoría de los casos con re-infecciones demostradas por PCR/Ag y en los demás casos puede ser que hubiera re-infecciones asintomáticas sin haber sido demostradas por técnicas PCR/Ag.

Se observó una diferencia significativa entre grupo de linfocitos a los 9 meses respecto a inmunidad celular. No así en neutrófilos y en la relación N/L.

En el contraste de hipótesis se observa que de los infectados 3^a dosis respecto a los linfocitos tras 3 meses posteriores a la 3^a dosis se observa que si existen diferencias significativas entre los tipos de infección respecto a los linfocitos entre sintomáticos no ingresados, asintomáticos y re infecciones sintomáticas y no sintomáticas. Pero no en los neutrófilos y la relación N/L.

La prueba de inmunidad celular con resultados $>1,0$ y/o un nivel alto de anticuerpos SARS-CoV-2 no significa que no se produzcan nuevas re-infecciones a lo largo del tiempo según los resultados de nuestro estudio.

Podríamos concluir que un aumento de anticuerpos indicaría re-infección o una nueva vacunación.



7 - AGRADECIMIENTOS

Queremos destacar la extraordinaria participación del personal del Centro en este estudio, así como a la inestimable labor del "Equipo de Enfermería" que se ha encargado de coordinar la recogida de muestras.

A la "Dirección del COG" por su buena disposición y valioso apoyo.

Roche® ha colaborado en la financiación del estudio estadístico realizado por la empresa NNBi, junto a la aportación de reactivos SARS-CoV-2S.

La información con respecto a los efectos adversos detectados fueron recogidos mediante encuesta elaborada por el "*Servicio de Farmacia*", la cual fue cumplimentada por los participantes tras la segunda dosis de la vacunación.

PD.: Mención especial al que fue nuestro querido Director Gerente Dr. Manuel Ramos Vázquez por su gran interés y entusiasmo por este proyecto.

La Coruña, 23 de Octubre de 2023