



Documento

ACTUALIZACIÓN 1
15 de Julio de 2022

Vacuna frente al COVID-19

Juan J. Picazo

Catedrático Emérito de Microbiología Médica.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense (Madrid)



Sociedad Española
de Quimioterapia:
infección y vacunas



Juan J. Picazo

Vacuna frente al COVID-19

ACTUALIZACIÓN 1
15 de Julio de 2022

Catedrático Emérito de Microbiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense (Madrid)

E-mail: jpicazo@microb.net

A la vista de la evolución de la pandemia, parece más apropiado realizar Actualizaciones que corregir el Documento. Por ello, iniciamos con esta actualización una nueva etapa que consideramos será de mayor utilidad para los lectores, incluyendo aquellos datos más relevantes de la literatura.

No cabe duda que la evolución de las variantes es motivo de preocupación, y conocer la protección de las vacunas y/o de haber padecido la infección (inmunidad natural) frente a las nuevas variantes es muy relevante. Se incluyen aquí los datos que consideramos más significativos.

Otra importante consideración creemos que es que la velocidad a la que el virus elabora nuevas variantes de escape hace muy difícil la producción de vacunas eficaces, a pesar de las ventajas que aportan las vacunas mRNA. Parece necesario que los Organismos Internacionales evalúen procedimientos seguros para acortar estos tiempos, siguiendo el modelo de la gripe

Tras los picos producidos por las subvariantes de Omicron BA.1 y BA.2 en todos los países y concretamente en Europa (Francia, España, Portugal, Reino Unido y otros), hemos observado crecer el número de nuevos casos confirmados diarios que han llegado a 303,8 por 100.000 habitantes el 13 de enero, disminuyendo a 46,89 el 10 de julio. La mortalidad en nuestro país evidenció una cresta el 17 de febrero pasado con 2,15 por 100.000 habitantes y tras un diente de sierra ha pasado a ser de 0,63 por 100.000, aunque vemos tanto el número de infectados como el de fallecidos en ligero ascenso [1].

Esta situación puede ser debida a las nuevas variantes frente a las que disponemos de una menor respuesta ante la infección, aunque aquellos completamente vacunados o que hayan padecido con anterioridad esa infección puedan estar mejor preparados para padecer una enfermedad grave, que les conduzca al hospital o incluso a los Cuidados Intensivos. Esto

ya lo hemos comentado con anterioridad y puede muy bien ser debido a la inmunidad celular que les protege.

La variante Omicron ha dado lugar a múltiples subvariantes o linajes tales como BA.1, BA 1.1, BA.2, XE, BA.3, BA.4 y más recientemente BA.5 [2], y esta proliferación ha ocasionado un número incrementado de infecciones. Por ello, y como ya señalábamos en el documento ampliado, confiábamos en el rápido desarrollo de nuevas vacunas mRNA que pudieran contener estas nuevas variantes.

Se ha demostrado que la proteína S de la variante Omicron tiene una mayor afinidad para la el receptor ACE2, aunque se ha observado una menor replicación de esta variante en las células pulmonares e intestinales [3], lo que podría explicar en parte la menor gravedad de estos casos. Sin embargo, recientes trabajos demuestran un escape de las subvariantes BA.2.12.1, BA. 4 y BA. 5 (dominantes en muchos países) a los anticuerpos desarrollados frente a la infección por Omicron, observando tras la administración de la dosis booster, una disminución de título de neutralización de 6,4 frente a BA.1, de 7,0 frente a BA.2, de 14,1 frente a BA.2.12.1 y de 21 frente a BA.4 y BA.5 [4, 5]. Igualmente se ha demostrado que una vacuna adaptada a la proteína S de Omicron puede mejorar la respuesta de las célula B de memoria [6].

La administración de vacunas bivalentes (que contienen la cepa original y alguna variante reciente), se ha planteado como una posible solución a la variabilidad del virus [7]. En un trabajo no revisado por pares que se acaba de publicar [8], y con datos preliminares anteriores [9], se presentan los resultados de una fase 2/3 que contiene 25 µg de la cepa original de Wuhan y 25 µg. de la variante B.1.1.529 de Omicron y se ha comparado a los resultados de una dosis booster de 50 µg. de la vacuna de Moderna (mRNA-1273). La seguridad y la reactogenicidad fueron comparables, mientras que la respuesta de anticuerpos neutralizantes de esta vacuna bivalente (mRNA-1273.211) era muy superior frente a las subvariantes BA.4 y BA.5 a los 28 días de la inmunización. Hay que resaltar que

la respuesta fue también superior frente a la cepa original e incluso frente a otras variantes. En esta línea de investigación se encuentran tanto Moderna como Pfizer.

Recientemente se ha reunido el Comité Asesor de la FDA, que se ha pronunciado a favor de incluir en la vacuna de recuerdo por una combinación de la vacuna existente y de las nuevas subvariantes BA.4 y BA.5, como vacuna bivalente, en la que tanto Pfizer como Moderna están trabajando [10].

Sin embargo, conviene resaltar que el desarrollo de esta vacuna podría necesitar al menos 5 meses de investigación en humanos, por lo que la llegada para el otoño sería complicada. Por otra parte, el virus va mucho más rápidamente en la elaboración de variantes y subvariantes que podría hacer esta vacuna obsoleta en lo que se refiere a la protección frente a la infección (no así frente a la gravedad de la enfermedad como acabamos de comentar). Una prueba de la rapidez del virus para mutar es la aparición de una nueva subvariante, la BA.2.75 (denominada provisionalmente Centauro), que se ha detectado en la India en Mayo de este año y que procede directamente de la variante Omicron BA.2 [11]. Presenta 8 mutaciones en la proteína S que probablemente conseguiría evitar la protección de los anticuerpos neutralizantes, y habrá que comprobar si es más contagiosa que la variante subvariante BA.5.

Por otra parte, ha preocupado la duración de la inmunidad de aquellos que se han infectado o que se han vacunado. Hay varios trabajos al respecto publicados [12, 13], pero quizás el más reciente y con datos más sólidos sea el de Nördstrom y colaboradores [14] en el que evalúan casi 3 millones y medio de personas con tres cohortes: Individuos no vacunados e infectados (inmunidad natural) comparados con individuos no infectados y no vacunados, cohorte 1, infectados y vacunados con 1 dosis (inmunidad híbrida), cohorte 2 y finalmente infectados y vacunados con dos dosis (inmunidad híbrida), cohorte 3. Los resultados indican que los individuos con inmunidad natural tiene un 95% de menor riesgo de reinfección y un 87% de menor riesgo de hospitalización por al menos 20 meses. La adición de una vacuna (inmunidad híbrida) comporta una disminución adicional del riesgo de reinfección comparado con la inmunidad natural de hasta 9 meses, con un 90-94% de menor riesgo de hospitalización. Los autores concluyen que la distinción entre inmune y no inmune sería más apropiada que la actual entre vacunados y no vacunados.

La FDA considera que puede considerar postergar su vacunación 3 meses a partir de la aparición de sus síntomas o, si no tuvo síntomas, a partir del momento en que recibió el resultado positivo en la prueba de detección [15]. Parece razonable, aunque no encontramos datos concluyentes que apoyen esta decisión.

El seguimiento del virus, de las infecciones y de la gravedad de la enfermedad deberá mantenerse, así como el desarrollo de nuevas vacunas que nos protejan de la infección, o al menos de su gravedad y de la duración de la eventual protección [16].

BIBLIOGRAFÍA

1. Our World in Data. Our World in Data: Spain 2022 [Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/spain>].
2. UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 40 2022 [Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1067672/Technical-Briefing-40-8April2022.pdf].
3. Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022;603(7902):706-14. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x
4. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature*. 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-04980-y
5. Hachmann NP, Miller J, Collier A-rY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *New England Journal of Medicine*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMc2206576
6. Quandt J, Muik A, Salisch N, Lui BG, Lutz S, Krüger K, et al. Omicron breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation. *bioRxiv*. 2022:2022.04.01.486695. DOI: 10.1101/2022.04.01.486695
7. Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. *medRxiv*. 2021:2021.05.05.21256716. DOI: 10.1101/2021.05.05.21256716
8. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-containing Booster Vaccine Against Covid-19. *medRxiv*. 2022:2022.06.24.22276703. DOI: 10.1101/2022.06.24.22276703
9. Chalkias S, Eder F, Essink BJ, S. K, Nestorova B, Feng J, et al. Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a Bivalent Beta-Containing Booster Vaccine. *Res Sq*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-15555201/v1>
10. Lafraniere S, Weiland N. FDA Advisers Recommend Updated Boosters Targeting Forms of Omicron 2022 [updated 28 Junio 2022. Available from: <https://www.nytimes.com/2022/06/28/us/politics/covid-vaccines-omicron-fda.html>].
11. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants 2022 [Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>].
12. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529). DOI: 10.1126/science.abf4063
13. Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates Among Patients Who Previously Tested Positive for Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(10):1882-6. DOI: 10.1093/cid/ciab234
14. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and

hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(6):781-90. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00143-8)

- 15.- CDC Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Preguntas frecuentes sobre la vacunación contra el COVID-19 2022 [Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/faq.html>].
16. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374(6572):abm0829. DOI: 10.1126/science.abm0829