

Títulos de anticuerpos de unión y neutralización después de una dosis única de vacuna en el personal sanitario previamente infectado con SARS-CoV-2

Saman Saadat, PhD, Zahra Rikhtegaran Tehrani, PhD. James Logue, BS, Michelle Newman, BSN, Matthew B. Frieman, PhD, Anthony D. Harris, MD, Mohammad M. Sajadi, MD

Institute of Human Virology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore (Saadat, Tehrani, Sajadi); Department of Microbiology and Immunology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore (Logue, Frieman); Department of Epidemiology and Public Health, University of Maryland School of Medicine, Baltimore (Newman, Harris).

JAMA, doi:[10.1001/jama.2021.3341](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3341), 1 de marzo, 2021

La escasez actual en la producción y distribución de la vacuna COVID-19 ha llevado a algunos expertos a sugerir regímenes no probados.¹ Se cree que las personas que han tenido COVID-19 tienen inmunidad protectora y respuestas de memoria² durante al menos 6 meses; sin embargo, no se han estudiado ni las respuestas de memoria ni los regímenes de dosificación ideales de la vacuna, en personas previamente infectadas SARS-CoV-2. Evaluamos si los trabajadores de la salud con una infección previa por COVID-19 podrían generar respuestas de memoria a una dosis única de una vacuna COVID-19 basada en ARNm.

Métodos | Trabajadores de la salud, que se habían inscrito previamente en un estudio de encuesta serológica en el hospital,³ realizado de julio a agosto del 2020, en el Centro Médico de la Universidad de Maryland, fueron contactados aleatoriamente, y se los estratificó en 3 grupos: anticuerpos SARS-CoV-2 IgG negativos (Ab-negativo); COVID-19 asintomático con IgG positivo (asintomático); e IgG positivo con antecedentes de COVID-19 sintomático (sintomático).

Los participantes fueron vacunados con las vacunas de Pfizer-BioNTech o Moderna, según la preferencia y disponibilidad. Se extrajo sangre en los días 0 (línea de base), 7 y 14 después de la vacunación en diciembre del 2020 y enero del 2021 (las extracciones podían realizarse dentro de 1 día a partir del día asignado).

El plasma se probó usando un ELISA para IgG para la proteína S, que se modificó de un ensayo⁴ para dar una lectura de la mitad de los títulos de unión máxima. La mitad de los títulos de unión de unión máxima recíprocos, representan la dilución de plasma que alcanza el 50% de la unión máxima, de un control conocido, que alcanza la saturación.

Los días 0 y 14 también se analizaron muestras de los vacunados para dosis inhibitoria ID99 (el 99% la dilución más alta a la que el 99% de las células estaban protegidos) por neutralización de virus vivo (presentado como recíprocos). Se compararon 5 muestras de cada día, entre cada grupo anterior de Ab-positivo (asintomático o sintomático) al grupo de Ab-negativo.

Todos los trabajadores de la salud dieron su consentimiento informado por escrito; el estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional Universidad de Maryland. El análisis estadístico se realizó con GraphPad Prism 5 (GraphPad Software). Los títulos de anticuerpos entre grupos se probaron utilizando el método de 2 colas de la Prueba de Mann-Whitney, con $p < 0,05$ considerada significativa.

Resultados | De 3.816 trabajadores de la salud inscriptos en el estudio de encuesta serológica,³ se contactaron aleatoriamente 151, y 59 voluntarios fueron inscriptos: 17 en el grupo Ab-negativo, 16 en el grupo asintomático y 26 en el grupo sintomático (**tabla**). La mediana de edad fue de 38 años para los Ab-negativos, 40 años para los asintomáticos y 38 años para el grupo sintomático. El porcentaje de mujeres fue 71% para los Ab-negativos, 75% para los asintomáticos y 88% para el grupo sintomático. A los 0, 7 y 14 días, la mediana de los títulos de unión semi- máxima recíprocos fue más alta en cada uno de los grupos asintomáticos (208, 29.364 y 34.033) y sintomáticos (302, 32.301 y 35.460) en comparación con los grupos Ab negativo (<50, <50 y 924) ($p < 0,001$ para cada uno). A 0 y 14 días, la mediana de los títulos de neutralización del virus (ID₉₉) de cada uno de los grupos asintomáticos (80 y 40.960) y sintomáticos (320 y 40.960) fueron más altos que los grupos Ab-negativo (<20 y 80) ($p < 0,001$ para cada uno) (**Figura**).

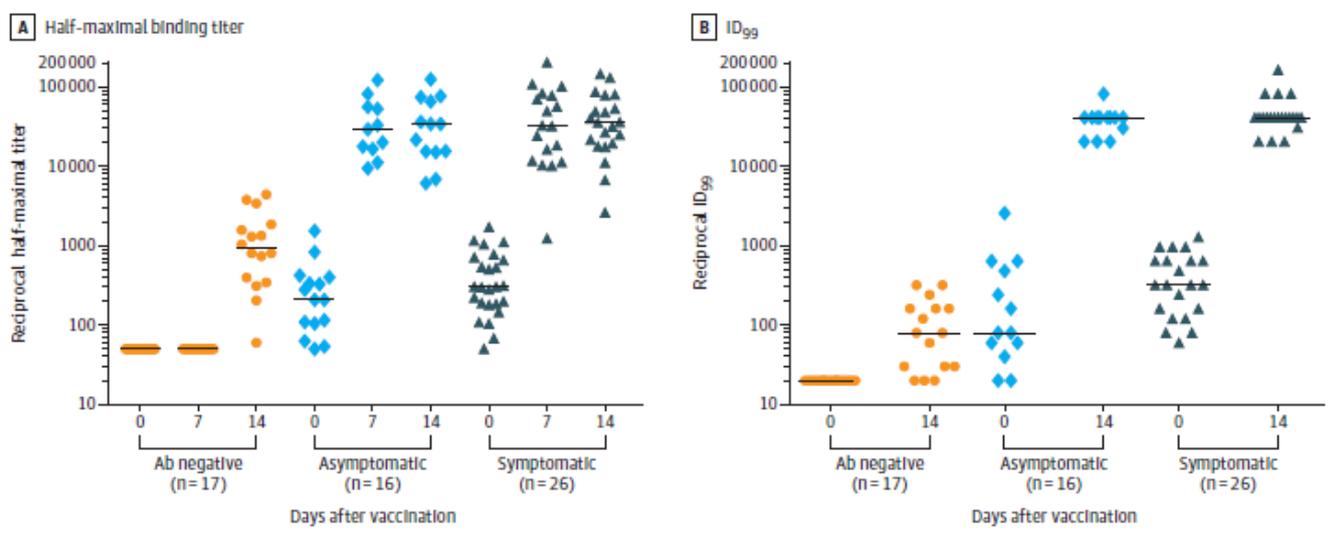
Table. Study Population Baseline Characteristics

	No. (%)		
	Ab negative (n = 17)	Asymptomatic (n = 16)	Symptomatic (n = 26)
Age, median (range), y	38 (29-55)	40 (25-72)	38 (23-59)
Sex			
Male	5 (29)	4 (25)	3 (12)
Female	12 (71)	12 (75)	23 (88)
Race/ethnicity ^a			
Black or African American	2 (12)	5 (31)	5 (19)
White	12 (71)	9 (56)	18 (69)
Asian	3 (18)	2 (13)	3 (14)
Vaccine (by manufacturer)			
Pfizer-BioNTech	10 (59)	6 (37)	13 (50)
Moderna	7 (41)	10 (63)	13 (50)
Days symptomatic, median (range)		0 (0-2)	10 (3-34)
Hospitalization		0	4 (15)
Months from COVID-19 PCR+ to vaccination, median (% PCR tested) [range]		9.0 (44) [6.5-9.7]	8.0 (73) [6.0-10.3]
Months from COVID-19 IgG+ to vaccination, median (range)		6.2 (4.8-7.1)	6.1 (3.8-7.2)

Abbreviation: PCR, polymerase chain reaction.

^a Race/ethnicity data derived from self-report. This variable was of research interest because individuals of different race/ethnicity may react differently to vaccine.

Figure. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Responses After a Single Dose of Vaccine in Health Care Workers



Después de la vacunación con COVID-19, se extrajo plasma a los 0, 7 y 14 días; los títulos de anticuerpos de unión de IgG contra el trómero de Pico se midieron mediante ELISA, y la neutralización del virus vivo se evaluó en los días 0 y 14. **A**, pico de títulos de IgG semimáximos. A los y hasta los 14 días siguientes de la vacunación, ambos grupos de trabajadores sanitarios, con infección previa (asintomático y sintomático) que recibió una dosis única de la vacuna desarrollaron títulos máximos de IgG más altos que el grupo negativo de anticuerpos (Ab). **B**, neutralización del virus en vivo ID99 (la dosis inhibidora del 99%, la dilución a la que el 99% de las células estaban protegidas). A los 14 días, ambos grupos de trabajadores sanitarios con antecedentes de infección (asintomática y sintomática), que recibieron una dosis única de la vacuna, desarrollaron títulos de neutralización más altos que el grupo Ab-negativo. Las líneas negras horizontales representan los valores medianos.

Discusión | Los trabajadores de la salud con infección previa por COVID-19, basados en pruebas serológicas confirmadas por el laboratorio, tuvieron una respuesta de título de anticuerpos más alta a una dosis única de vacuna de ARNm que los que no estaban previamente infectados. A los 7 días y lograron títulos más altos y la neutralización a los 14 días en comparación con voluntarios Ab-negativos.

Las limitaciones del estudio son el tamaño pequeño de la muestra, la falta de demostración de la eficacia de la vacuna y posibles sesgos introducidos por aquellos que se inscriben y que no representan una población original más grande. Dada la escasez de vacunas actual, los resultados aportan datos para una estrategia de vacunación de dosis única para aquellos con COVID-19 previo, o colocándolos más abajo en la lista de prioridades de vacunación.⁶

REFERENCIAS

1. Winter L. US officials debate efficacy of half doses of COVID-19 vaccine. *The Scientist*. Published January 5, 2021. Accessed February 13, 2021. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/us-officials-debate-efficacy-of-half-doses-of-covid-19-vaccine-68316>
2. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi:10.1126/science.abf4063
3. Mullins KE, Merrill V, Ward M, et al. Validation of COVID-19 serologic tests and large scale screening of asymptomatic healthcare workers. *Clin Biochem*. 2021;S0009-9120(21)00005-9.
4. Rikhtegaran Tehrani Z, Saadat S, Saleh E, et al. Performance of nucleocapsid and spike-based SARS-CoV-2 serologic assays. *PLoS One*. 2020;15(11):e0237828. doi:10.1371/journal.pone.0237828
5. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2320-2332. doi:10.1056/NEJMoa2026920
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2: vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19 [SARS-CoV-2 vaccination strategy: vaccination of people with a history of Covid-19]. Published February 11, 2021. Accessed February 13, 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2__vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf