

Sistema inmunológico y vacunas contra la COVID-19



Dra. Carolina Scasso, Prof. Dr. Julio Medina.

Agosto 2021



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Sistema inmunológico y vacunas contra la COVID-19

Traducido y adaptado por:

Dra. Carolina Scasso
(Traductora Pública)

 [@caroscasso](https://twitter.com/caroscasso)

Prof. Dr. Julio Medina

 [@Dr_Julio_Medina](https://twitter.com/Dr_Julio_Medina)



Decidimos traducir el hilo de Céline Gounder, MD, ScM, FIDSA [@celinegounder](https://twitter.com/celinegounder), que es una internista, epidemióloga y periodista médica estadounidense especializada en enfermedades infecciosas y salud global. Su extenso hilo en Tw (publicado el 20 jul. 2021) abordando la complejidad del sistema inmunológico y las vacunas es excelente y facilita la comprensión de un tema complejo.

Las 41 citas bibliográficas están al final del documento, lo cual hace más amigable su lectura y permite profundizar en cada ítem si desea.

¿Será necesario un refuerzo de la vacuna contra la COVID?

Primero, ¿es “refuerzo” el término correcto?

No lo parece, se está refinando cual será el esquema de vacunación contra la COVID-19.

Con la vacuna de la hepatitis B aprendimos que se necesitan 3 dosis, la tercera dosis no es un “refuerzo”, es la tercera dosis del esquema. No se administra una dosis de refuerzo anual para la hepatitis B, se hace una serie de tres dosis. Con la COVID-19 podría ser similar. Por razones no totalmente conocidas, (pero que parecen muy lógicas), el sistema inmune reconoce a las repetidas exposiciones a un patógeno como una amenaza mayor. En esto radica el éxito de los regímenes de vacunación en 2 o 3 dosis.

¿Para qué puede ser necesario más de una dosis de vacuna?

1. Para extender la duración de la respuesta inmune (ej. vacuna contra *Bordetella pertussis*)
2. Para superar la evasión inmune (ej. vacuna de la gripe).

La respuesta inmune a algunas infecciones es más duradera que para otras. Los virus y otros patógenos mutan, a diferentes velocidades, cuanto más rápidas y significativas estas mutaciones, más velozmente adquieren la capacidad de evadir al sistema inmune.

Las mutaciones de la proteína S del SARS CoV-2 pueden determinar cierta evasión del sistema inmune, pero ninguna variante del SARS CoV-2 lo evade totalmente.

¿Cuándo se deberá modificar el esquema de vacunación contra la COVID?

Duración de la respuesta inmune

1. Descenso de la efectividad de la vacuna
Es importante saber qué se considera por efectividad de la vacuna:

- La infección (asintomática) de un paciente inmunizado no es lo mismo que la enfermedad en un paciente inmunizado.

- En la respuesta de Salud Pública estamos actualmente en la fase de control de la enfermedad; se intenta reducir la enfermedad grave, las hospitalizaciones y las muertes. Lo que importa en esta fase es enfermedad en el paciente inmunizado.

-Hasta ahora, las infecciones en los vacunados cursan mayormente asintomáticas o con síntomas leves. Sin embargo, estas infecciones son de preocupación si determinan casos secundarios, especialmente en no vacunados con riesgo de desarrollar una COVID-19 grave.

Correlato inmunidad / protección

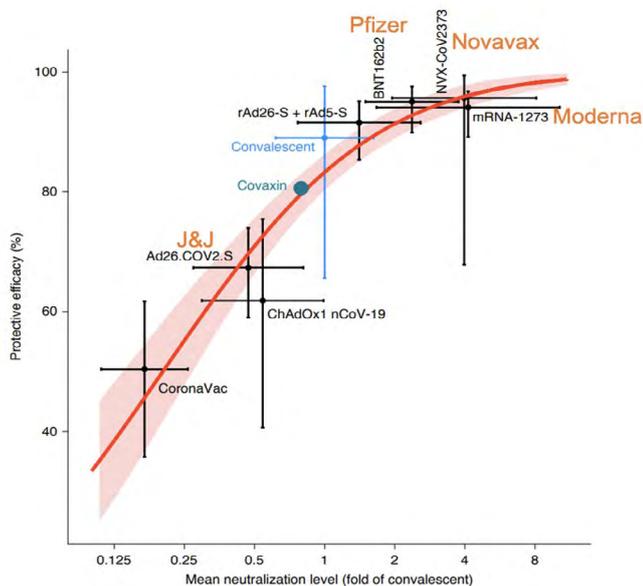
Son formas indirectas para predecir la efectividad de las vacunas. Son signos mensurables de que un individuo adquirió inmunidad.

Las formas indirectas de medir la inmunidad/protección son como los niveles de colesterol en ayunas, predicen quien tiene mayor riesgo de un infarto y necesita tratamiento.

Al momento actual, los anticuerpos neutralizantes son nuestro mejor correlato de la inmunidad. ⁽²⁾

En el siguiente gráfico, se muestra la correlación entre anticuerpos y la efectividad de las vacunas. Los títulos de anticuerpos neutralizantes predicen la efectividad de las vacunas, al menos CUANDO estos fueron medidos durante las fases 1, 2 y 3 de los ensayos clínicos,

esto es, dentro de los dos primeros meses, como mucho, a partir de la vacunación.



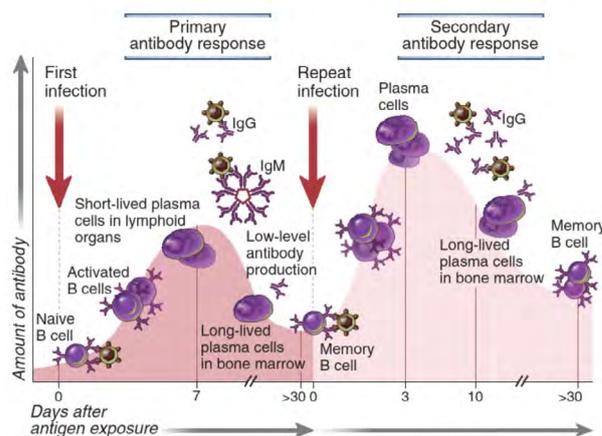
Extraído de Khoury DS, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection

Al alejarnos del momento de la vacunación, ¿los títulos de anticuerpos siguen correlacionándose con la efectividad de la vacuna? ¿Si los títulos de anticuerpos menguan, significa que desaparecen totalmente?

Es importante recordar que no sólo de anticuerpos está compuesto el sistema inmune.

¿Cómo funciona el SISTEMA INMUNE HUMORAL?

En la figura tomada del libro de inmunología de Abbas⁽³⁾, las curvas rosa representan los niveles de anticuerpos. Precozmente luego de la infección los niveles de anticuerpos aumentan, pero en la evolución descienden, sin que esto signifique que desaparezca la inmunidad a la infección.



Source: Abbas, Lichtman, Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 2017.

¿Cuál es la otra parte de la respuesta inmune frente a la infección?

Inicialmente frente a la infección / vacunación, los linfocitos B naïve reconocen débilmente al antígeno. Esto lleva a la proliferación y diferenciación de estos linfocitos B en células plasmáticas de vida corta, las cuales producen anticuerpos. Estas células plasmáticas son responsables de la respuesta inicial de anticuerpos. Cuando mueren, los anticuerpos que producen también disminuyen.

Pero la respuesta inmune no termina ahí. Los linfocitos B y T en los ganglios linfáticos, el bazo y los otros órganos linfáticos secundarios forman CENTROS GERMINALES, que son como la "educación secundaria" para las células inmunes.

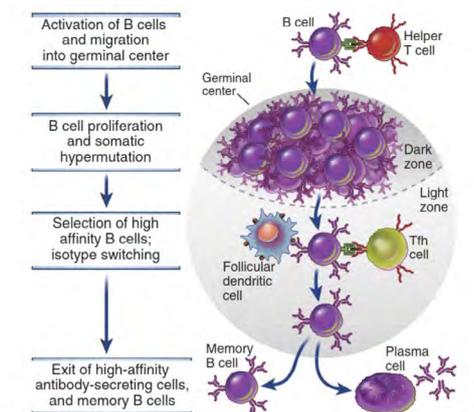


FIGURE 12.11 The germinal center reaction in a lymph node. Activated B cells migrate into the follicle and proliferate, forming the dark zone of the germinal center. These B cells undergo somatic hypermutation of Ig V genes and migrate into the light zone, where they encounter follicular dendritic cells displaying antigen and Tfh cells. B cells with the highest affinity Ig receptors are selected to survive, and they differentiate into antibody-secreting cells and memory B cells. The antibody-secreting cells leave and reside in the bone marrow as long-lived plasma cells, and the memory B cells enter the recirculating lymphocyte pool.

Source: Abbas, Lichtman, Pillai. Cellular and Molecular Immunology. 2017.

A través de un proceso llamado **HIPERMUTACIÓN SOMÁTICA**, los linfocitos B activados experimentan una **MADURACIÓN DE LA AFINIDAD**, volviéndose cada vez mejores en el reconocimiento del antígeno.

Mientras que la cantidad de anticuerpos que se produce a lo largo del tiempo disminuye, la calidad de estos anticuerpos aumenta. Los títulos de los anticuerpos neutralizantes reflejan tanto cantidad como calidad.

En los centros germinales, algunos linfocitos B se transforman en plasmoblastos (precursores de las células plasmáticas o plasmocitos), que migran a la médula ósea y se diferencian en **CÉLULAS PLASMÁTICAS DE VIDA LARGA**.

A las 2-3 semanas de la vacunación la médula ósea se convierte en el principal sitio de producción de anticuerpos. Estas células plasmáticas de la médula ósea producirán anticuerpos durante décadas luego de una infección / vacunación. Y además producen los anticuerpos que nos dan protección inmediata al enfrentarnos al antígeno. Cerca del 50% de los anticuerpos circulantes en un adulto sano provienen de las células plasmáticas de vida larga.

Los **linfocitos B de memoria**, se generan

también en el centro germinal y pueden responder rápidamente al enfrentarse nuevamente al antígeno.

Algunos linfocitos B de memoria permanecen en los órganos linfoides donde fueron generados, mientras que otros salen y circulan entre la sangre y los órganos linfoides. No producen anticuerpos, pero viven por largos períodos. Cuando se enfrentan nuevamente a un patógeno, proliferan y se diferencian en células plasmáticas. Los linfocitos B de memoria proliferan y se diferencian mucho más rápido que los LB naive, por lo cual la respuesta inmune secundaria es mucho más veloz y robusta.

Entonces, si los títulos de anticuerpos descienden luego de la infección o la inmunización, ¿significa que no tenemos más inmunidad? No, la protección se mantiene por las células plasmáticas de la médula ósea y los linfocitos B de memoria. De hecho, los linfocitos B de memoria continúan proliferando a lo largo de varios meses luego de la infección por SARS CoV-2, con incrementos en la hipermutación somática y la maduración inmune.

Importa cómo se define el correlato entre protección / inmunidad. No es sólo QUÉ, si no CUÁNDO.

Los títulos de anticuerpos neutralizantes medidos poco tiempo después de la infección o de la vacunación ¿predicen la efectividad de la vacuna a lo largo del tiempo?

¿Podemos conceptualizar al pico inicial de anticuerpos neutralizantes como un punto de partida? ¿Son los títulos de anticuerpos neutralizantes análogos al valor pronóstico del nadir del recuento de linfocitos T CD4 y los picos de carga viral del VIH en los pacientes con VIH? o ¿Títulos bajos de anticuerpos neutralizantes medidos a los años se correlacionan con la disminución de la efectividad de las vacunas?

Es importante identificar buenos correlatos entre inmunidad/ protección.

No se podrán realizar ensayos clínicos randomizados, controlados, para cada vacuna/ dosis / régimen (de vacunación) frente a cada nueva variante mutante.

¿Qué pasa con la respuesta inmune innata?

El SARS CoV-2 es eficiente suprimiendo la respuesta inmune innata al prevenir, por ejemplo, la liberación de interferones tipo 1. La respuesta inmune innata controla la replicación viral en el tracto respiratorio y los pulmones. La respuesta inmune innata también potencia la respuesta inmune adaptativa, como la respuesta de los linfocitos B y T.^(4, 5, 6)

¿Qué pasa con los linfocitos T?

Los linfocitos T CD4+ son los que se asocian más estrechamente con una menor severidad de la COVID-19. La respuesta de linfocitos T estaría relacionada con un mayor aclaramiento viral y una reparación más veloz de los tejidos. En quienes la respuesta T es deficiente o está ausente, la respuesta inmune innata persiste (tormenta de citoquinas) y causa el estado hiperinflamatorio que se ve en los casos de COVID grave.^(5, 7)

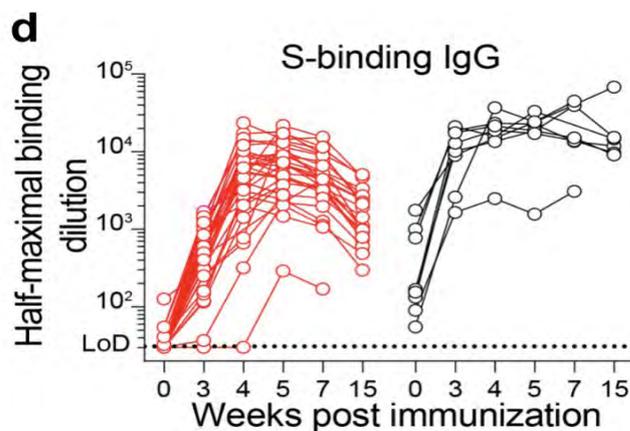
Por lo tanto, ¿cuales son los mejores correlatos de la inmunidad / protección contra el SARS CoV-2?

¿Títulos de anticuerpos neutralizantes? ¿en forma precoz?

¿Títulos de anticuerpos neutralizantes y /o células plasmáticas de vida larga en la médula ósea y linfocitos B de memoria? ¿en forma más tardía?

El siguiente gráfico muestra cómo respondieron frente a las variantes, personas menores de 80 años en comparación con los mayores de 80 años, ambos grupos con dos dosis de

la vacuna Pfizer. En rojo se muestran las personas que no habían tenido COVID-19 antes de la vacunación y en negro quienes sí la habían tenido.⁽⁸⁾

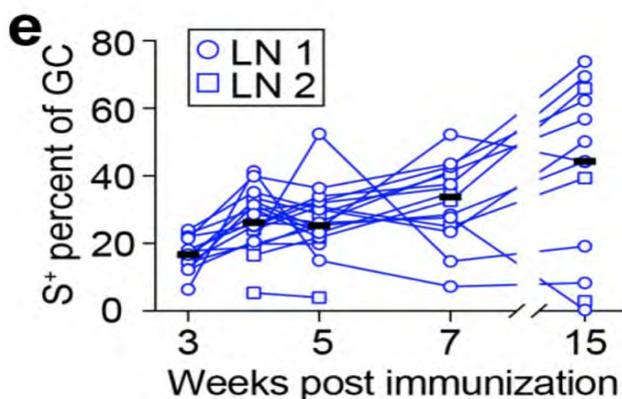


Tomado de Turner, J.S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. Nature (2021).

En ambos casos los títulos de anticuerpos alcanzan un máximo luego de la segunda dosis de la vacuna de Pfizer para luego descender.

Esto es lo esperable de acuerdo a lo dicho anteriormente.

El siguiente gráfico muestra lo que pasa en los centros germinales (GC) de los ganglios linfáticos (LN) luego de la vacunación. Los linfocitos B de memoria en los ganglios linfáticos siguen madurando y fortaleciéndose.⁽⁸⁾



Tomado de Turner, J.S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. Nature (2021).

Aunque los títulos de anticuerpos decrecen a lo largo del tiempo, las células plasmáticas de la médula ósea y los linfocitos B de memoria siguen otorgando protección.

Dado que las células plasmáticas de vida larga de la médula ósea y los linfocitos B de memoria también nos brindan protección, ¿debería intentar cuantificárselos? O ¿los títulos de anticuerpos neutralizantes corto plazo luego de la infección / vacunación son un sustituto satisfactorio? No lo sabemos con certeza.

¿Cuándo descenderá la respuesta inmune – anticuerpos neutralizantes, células plasmáticas de la médula ósea, linfocitos B de memoria– lo suficiente como para que se necesiten dosis adicionales de vacunas?

Otras preguntas que permanecen sin respuesta:

¿Cómo descenderán, a lo largo del tiempo, los títulos de anticuerpos en personas recuperadas vs personas vacunadas?

¿La tasa de descenso es diferente para una persona recuperada con respecto a otra vacunada?

¿El pico inicial de anticuerpos neutralizantes, predice la a tasa de descenso?

¿El pico inicial de anticuerpos neutralizantes predice la fortaleza y durabilidad de la respuesta de las células plasmáticas de la médula ósea y los linfocitos B de memoria?

¿Cómo impactan la edad y la inmunosupresión en la fortaleza y durabilidad de la respuesta inmune? ⁽²⁾

Evasión inmune

Como fuera explicado, la necesidad de alterar el esquema de vacunación depende de si son necesarias dosis adicionales para:

- Extender la DURACIÓN de la respuesta inmune; o

- Sortear la EVASIÓN INMUNE (o sea, un patógeno que muta, evoluciona)

Acá es dónde entran en juego las variantes del SARS-CoV-2. Aún cuando la respuesta inmune luego de una vacuna sea DURADERA, puede que no sea lo suficientemente ROBUSTA o DIRIGIDA contra las nuevas variantes emergentes.

Vacuna de J&J

En la fase III del estudio Ensemble de la vacuna de J&J aparecieron señales precoces de que la respuesta inmune a la vacunación podría potencialmente ser evadida por las variantes. ⁽⁹⁾

La fase III de los ensayos clínicos de Pfizer y Moderna se llevaron a cabo ANTES del surgimiento de las variantes del SARS CoV-2. La vacuna de J&J tuvo menor eficacia en Brasil y Sudáfrica donde surgieron variantes de preocupación, (VOC).

Resultados de la Fase III de ENSEMBLE de la vacuna de J&J:

En Brasil el 70% de los casos de COVID eran ocasionados por la variante P2, en Sudáfrica 95% de los casos de COVID eran debidos a la variante β (Beta).

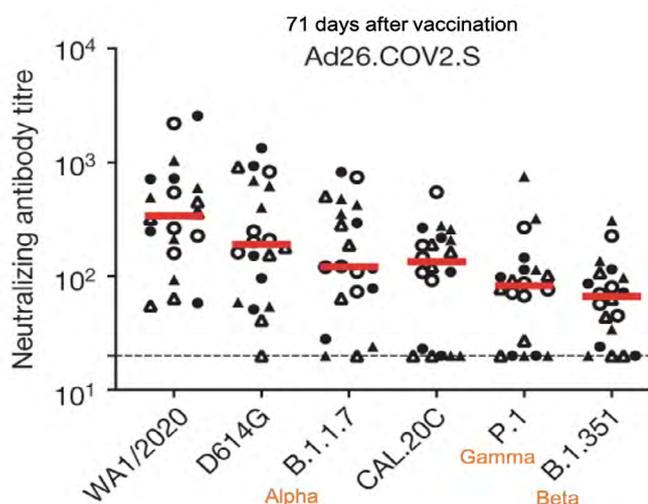
Phase III ENSEMBLE Study Vaccine efficacy 28+ days after J&J

	VE vs moderate-severe COVID	VE vs severe-critical COVID	VOC among confirmed COVID cases
US	72%	86%	
Brazil	68%	88%	70% P.2
South Africa	64%	82%	95% Beta

Tomado de: Sadoff J, et al; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2021, Abr 21.

En cuanto a la correlación de inmunidad /protección para la vacuna J&J contra la COVID con respecto a las variantes. Estos datos de las fases I-II del ensayo clínico de la vacuna de J&J administradas en esquemas de 1 o 2 inoculaciones y en dosis bajas vs altas.⁽¹⁰⁾

Observe que la FDA autorizó el uso la vacuna de J&J en el esquema de una inoculación única con una dosis baja mostrado en la gráfica (triángulos rellenos). Las barras horizontales representan la media de la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra cada variante.

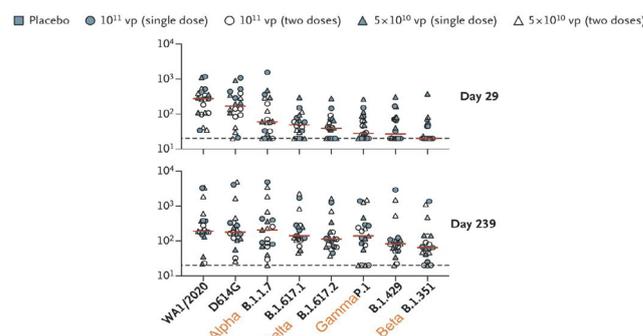


Adaptado de: Alter G, et al. Immunogenicity of Ad26.COVS.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. Nature. 2021

La media de los títulos de anticuerpos a los 71 días de la vacunación fueron 5 y 3,3 veces menores para las variantes β (Beta) y γ (Gamma) respectivamente en comparación con las cepas tempranas. Pero, a pesar de que existe una caída, los títulos de anticuerpos neutralizantes se mantienen muy por encima del límite de detección.

En otro estudio (Barouch DH, et al), la vacuna de J&J fue administrada nuevamente en regímenes de 1 y 2 inoculaciones en alta y baja dosis. El siguiente gráfico fue tomado de este trabajo, en el eje de las x se muestra las cepas tempranas de SARS CoV-2 (WA1/2020,

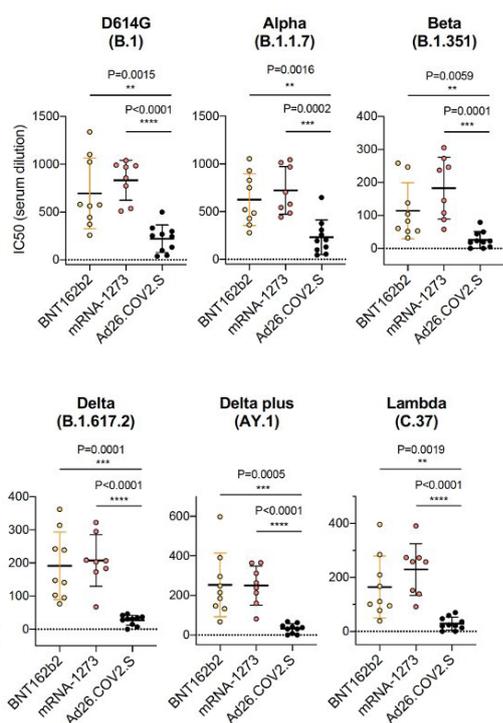
D614G) y las variantes de preocupación (α alfa, δ delta, γ gamma, β beta); en el eje de las y se muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes. El gráfico superior muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes al mes de la vacunación, mientras que el inferior muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes a los 8 meses de la vacunación. La línea roja horizontal representa la media de los anticuerpos neutralizantes para cada grupo.⁽¹¹⁾



Adaptado de Barouch DH, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COVS.S Vaccination. N Engl J Med. 2021 Jul 14

Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron menores frente a las variantes que frente a las cepas tempranas al mes y los 8 meses de la vacunación. Esto fue más evidente para β con una reducción de 13 veces al mes y 3 veces a los 8 meses, en comparación con las cepas tempranas. Estos datos son consistentes con la ocurrencia de una maduración de la afinidad y mejor actividad neutralizante las cuales se desarrollaron a lo largo del tiempo como respuesta a las variantes de preocupación. En el trabajo de Tada et al., se detalla más evidencia del mundo real sobre la efectividad de la vacuna de J&J (y de Pfizer y Moderna) contra las variantes; toma una cohorte de trabajadores de la salud del Hospital Langone de la Universidad de Nueva York.⁽¹²⁾

El siguiente gráfico muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes desencadenados por cada vacuna (BNT162b2 = Pfizer, mRNA-1273 = Moderna, Ad26.COVS.S = J&J) contra una cepa temprana del virus (D614G) y contra variantes de preocupación.



Tomado de Tada et al., Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. bioRxiv. 2021 Jul 21.

A los 80-90 días de la vacunación las vacunas de Pfizer y Moderna mantienen actividad de anticuerpos neutralizantes significativa contra las variantes de preocupación, mientras que la vacuna J&J no lo hace.

Vacunas ARNm

En cuanto a las vacunas Pfizer y Moderna Ambas son plataformas de ARNm con una eficacia de comparable, por lo que se analizarán juntas. Nos centraremos en estudios recientes sobre la eficacia de la vacuna de Pfizer y Moderna, los cuales se realizaron después de la aparición de la variante δ .

El trabajo de López Bernal et al., aporta evidencia sobre la efectividad en el mundo real de las vacunas de Pfizer y Astra Zeneca frente a las variantes δ y α en el Reino Unido. En este estudio de caso control, la vacuna de Pfizer en dos dosis fue 93% efectiva contra la variante α y 88% contra la variante δ .⁽¹³⁾

	VE% (95% CI) 14+ days after 2 nd dose
Alpha	93% (90-96%)
Delta	88% (78-93%)

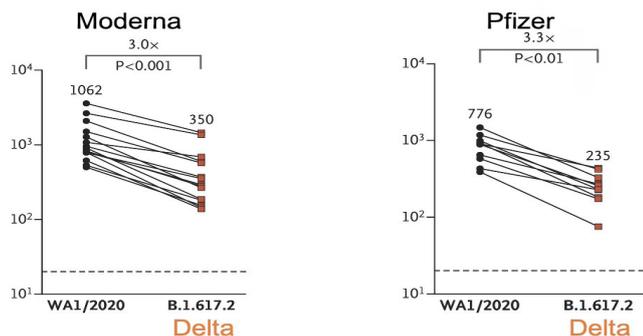
De acuerdo a los datos de Salud Pública de Inglaterra. Ajustados por edad, comorbilidades y otros factores relacionados, encontraron que la vacuna Pfizer en dos dosis era altamente protectora frente a la enfermedad sintomática por las variantes α y δ (OR 0,06 y 0,12 respectivamente) y altamente efectiva contra la hospitalización secundaria a la infección por las variantes α y δ (VE 95% y 96% respectivamente).⁽¹⁴⁾

	Alpha
OR vs symptomatic disease	0.06 (0.05-0.08)
VE vs hospitalization	95% (78-99%)

	Delta
OR vs symptomatic disease	0.12 (0.1-0.15)
VE vs hospitalization	96% (86-99%)

En cuanto al correlato inmunidad / protección, es decir, la actividad de anticuerpos neutralizantes desencadenada por las vacunas Pfizer y Moderna.

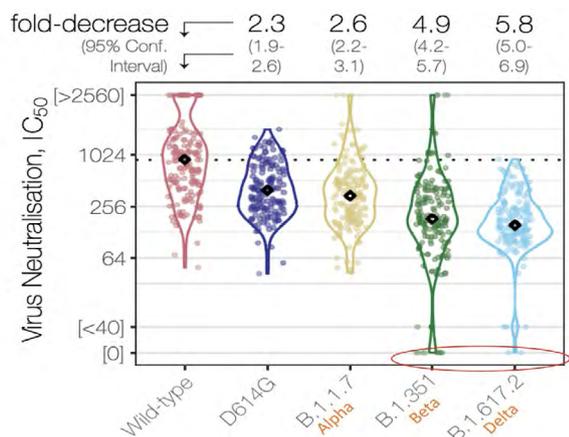
En la gráfica (tomada de Edara V et al., Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants) se muestran los títulos de anticuerpos neutralizantes 35-51 días después de 2 dosis de la vacuna Moderna o 7-27 días después de recibir 2 dosis de la vacuna Pfizer. La línea de puntos horizontal representa el umbral de inmunidad protectora.⁽¹⁵⁾



Tomado de Edara, et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. N Engl J Med. 2021 Jul 7.

Si bien hay una disminución en la actividad de los anticuerpos neutralizantes contra δ en comparación con la cepa temprana WA1/2020, las vacunas de Pfizer y Moderna desencadenan respuestas inmunes protectoras contra ambas. ⁽¹⁵⁾

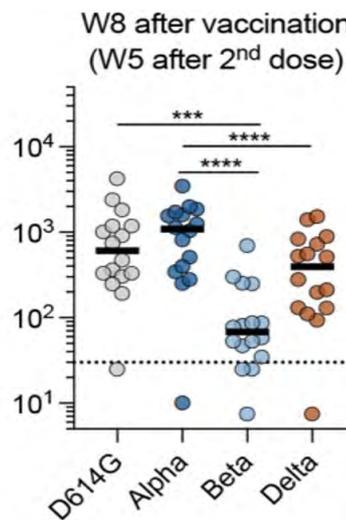
De acuerdo a los datos del estudio Legacy en el Reino Unido, 2 dosis de Pfizer desencadenaron respuestas protectoras de anticuerpos neutralizantes (> 40) contra todas las variantes en casi todos los participantes excepto en el 3% con δ y en el 5% con β . ⁽¹⁶⁾



Tomado de: Wall EC, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. Lancet. 2021 Jun 19.

Los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a β y δ fueron más bajos que para las cepas tempranas y α . ⁽¹⁶⁾

Datos de Francia. El gráfico, tomado de Planas D et al., muestra los títulos de anticuerpos neutralizantes 5 semanas después de la segunda dosis de la vacuna de Pfizer. La línea punteada representa el límite de la detección. ⁽¹⁷⁾



Tomado de Planas D, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021 Jul 8.

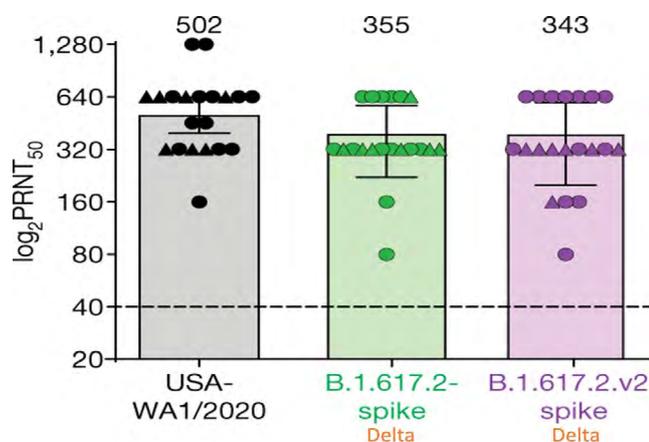
Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron significativamente más bajos frente a β y discretamente más bajas frente a δ que frente a las variantes temprana D614G y α . ⁽¹⁷⁾

Otras variables

¿Por qué Pfizer anunció que podría necesitarse una tercera dosis de su vacuna contra la COVID-19?

No se han divulgado los datos que compartió Pfizer con el Equipo de Respuesta COVID-19 de la Casa Blanca. Estos datos se basan en el seguimiento continuo de Pfizer de los participantes del estudio de fase III y deben hacerse públicos. El comunicado de prensa de Pfizer decía que “los datos de un artículo reciente de Nature demuestran que los sueros inmunes obtenidos poco después de la dosis 2 tienen altos títulos (de anticuerpos) neutralizantes contra la variante Delta en pruebas de laboratorio”.

He aquí los resultados del artículo de Liu J, et al publicado en la revista Nature: ⁽¹⁸⁾



Tomado de Liu J, et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. Nature. 2021 Jun 10.

En el eje de las x se representa a la cepa original frente a la variante δ ; en el eje de las y, los títulos de anticuerpos neutralizantes. La línea punteada es el límite de detección. Números encima de las barras = media geométrica de títulos. Círculos: dos semanas después de la segunda dosis de Pfizer. Triángulos: 4 semanas después de la segunda dosis de Pfizer. Se observa una caída en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra δ frente a la cepa

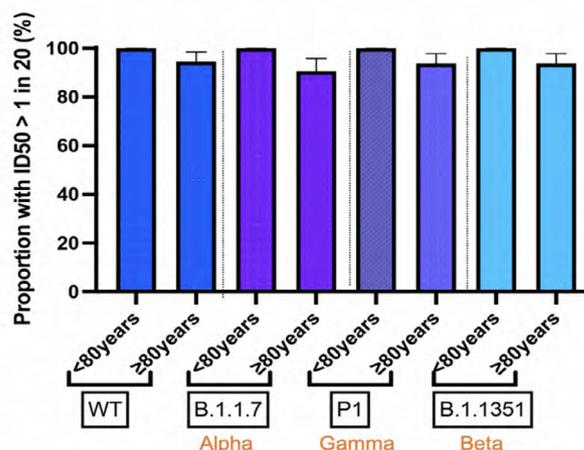
salvaje, pero los títulos aún están muy por encima del límite de detección. ⁽¹⁸⁾

- ¿Qué significa esto para las respuestas de células plasmáticas de médula ósea y los linfocitos B de memoria de larga duración?
- ¿Qué significa esto para la eficacia de la vacuna frente a la variante δ ?
- Por último, ¿cómo influyen la edad y la inmunosupresión en las respuestas a las vacunas?

Edad.

Las personas mayores tienen respuestas inmunitarias menos robustas porque disminuye su capacidad de producir hipermutación somática y maduración de la afinidad (esa “educación secundaria” de los linfocitos B se está cerrando). Además, las respuestas de citoquinas de los linfocitos T también son más débiles ^(19, 20, 21)

El siguiente gráfico muestra cómo respondieron frente a las variantes, personas menores de 80 años en comparación con los mayores de 80 años con dos dosis de la vacuna Pfizer.

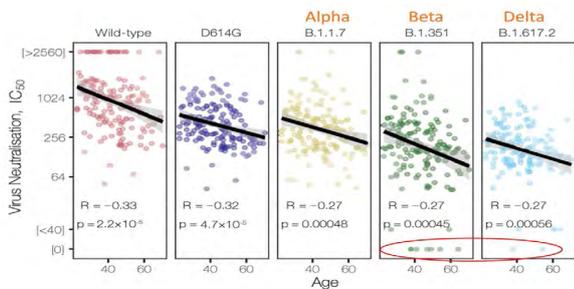


Tomado de Collier D et al., Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. Nature. 2021 Jun 30.

Se observa una ligera caída en los títulos de anticuerpos neutralizantes en los mayores de 80 frente a cada variante. Sin embargo, la vacuna de Pfizer administrada en 2 dosis gene-

ra una respuesta potente contra las variantes, incluso entre personas mayores de 80 años.

Volviendo al estudio Legacy de Reino Unido, los participantes recibieron dos dosis de la vacuna Pfizer. ⁽¹⁶⁾



Tomado de Wall EC et al., Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. Lancet. 2021 Jun 19.

En la figura no sólo se observa una menor producción de anticuerpos neutralizantes frente a las variantes β y δ en comparación con las cepas tempranas y la variante α , sino que también hay una reducción en el título de anticuerpos neutralizantes según la edad.

Inmunosuprimidos.

Esto incluye a los receptores de trasplantes de órganos sólidos, los pacientes en tratamiento dialítico y quienes reciben tratamiento inmunosupresor para enfermedades inmunomediadas o neoplasias.

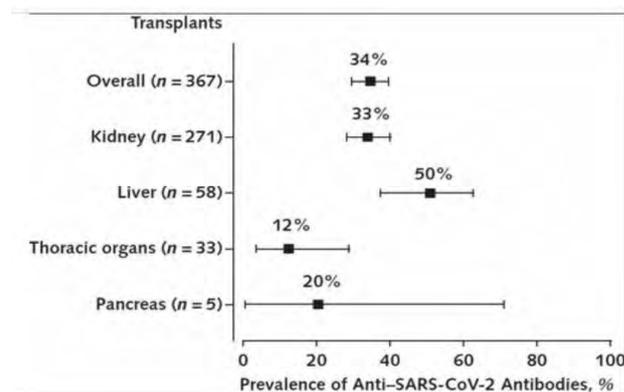
Es importante tener en cuenta que los pacientes con inmunosupresión DEBEN SER VACUNADOS. Es posible que no respondan tan bien a la vacunación como otras personas, pero SIN EMBARGO, DEBEN VACUNARSE.

Trasplante de órganos sólidos

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos no tendrían una respuesta inmune tan robusta a la vacuna contra la COVID. ⁽²²⁾ Los pacientes con trasplante de órgano sólido reciben terapias inmunomoduladoras (por ejemplo, micofenolato mofetilo, corticoides, inhibidores de calcineurina como el tacroli-

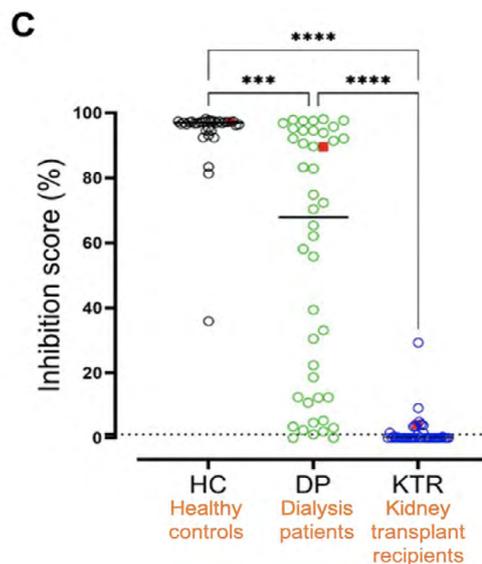
mus y ciclosporina) para evitar el rechazo del órgano trasplantado.

Se ha observado casos graves de COVID entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos que han recibido 2 dosis de la vacuna de ARNm. ⁽²³⁾



Tomado de Marion O et al., Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. Ann Intern Med. 2021 May 25.

El siguiente estudio incluye pacientes en diálisis y trasplantados renales. ⁽²⁴⁾ Los controles sanos eran en su mayoría trabajadores sanitarios y eran significativamente más jóvenes que los otros 2 grupos (pacientes en diálisis y trasplantados renales). La línea horizontal es la mediana del título de anticuerpos neutralizantes para cada grupo.



Tomado de Rincon-Arevalo H, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. Sci Immunol. 2021 Jun 15

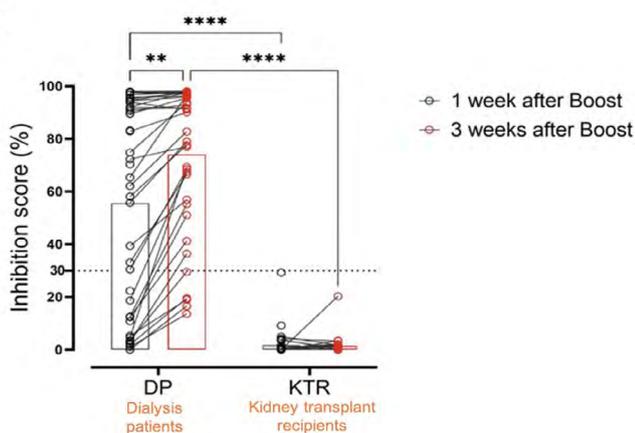
Los niveles de anticuerpos neutralizantes son más bajos para los pacientes en diálisis, pero son casi nulos en los receptores de trasplantes de riñón.⁽²⁴⁾

Además, en este estudio los receptores de trasplantes de riñón no generaron células plasmáticas de larga duración ni linfocitos B de memoria. La inmunosupresión afectó varias partes del sistema inmune.⁽²⁴⁾

Podría ser necesario incrementar la dosis de la vacuna o administrar una dosis extra y quizás esto no sea suficiente para desencadenar una respuesta inmune protectora en pacientes que están altamente inmunosuprimidos.

Hay que recordar que las vacunas son herramientas, pero puede que se necesite otras herramientas adicionales.

En el estudio de Rincón-Arévalo H. et al, se busca la respuesta de anticuerpos neutralizantes en pacientes en hemodiálisis crónica, que están levemente inmunosuprimidos, con respecto a receptores de trasplante de riñón que están severamente inmunosuprimidos.⁽²⁴⁾

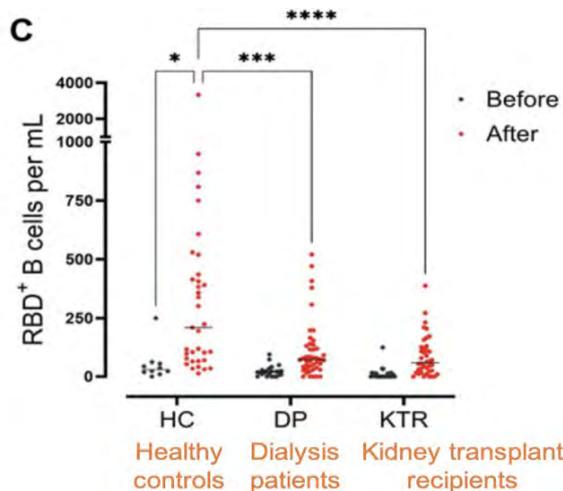


Tomado de Rincón-Arévalo H, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol.* 2021 Jun 15

En la figura los puntos negros representan los títulos a la semana de la segunda dosis de la

vacuna Pfizer y los puntos rojos muestran títulos 3 semanas después de la segunda dosis de la vacuna Pfizer.⁽²⁴⁾

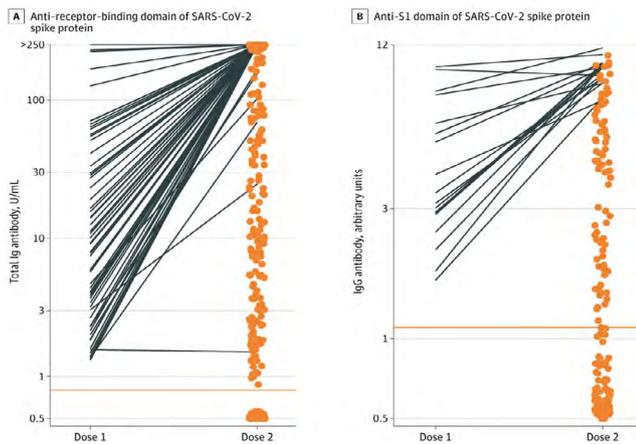
Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron significativamente más bajos entre los receptores de trasplantes de riñón. Además, estos investigadores encontraron una marcada disminución en la generación de plasmoblastos específicos para SARS-CoV-2 y de linfocitos B de memoria entre los receptores de trasplantes de riñón y los pacientes en diálisis en comparación con los controles sanos.⁽²⁴⁾



Tomado de Rincon-Arevalo H, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol.* 2021 Jun 15

En el gráfico se representa la respuesta de los linfocitos B antes (puntos negros) y después (puntos rojos) de la vacunación.⁽²⁴⁾

En otro estudio de Boyarsky B J. et al., Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients se incluyeron 658 receptores de trasplante de órgano sólido (por ejemplo, riñón, hígado, corazón, pulmón y páncreas) que recibieron vacunas de ARNm.⁽²⁵⁾ Sus regímenes inmunosupresores incluían micofenolato mofetilo, azatioprina, esteroides, tacrolimus, sirolimus, everolimus, ciclosporina y / o belatacept.⁽²⁵⁾

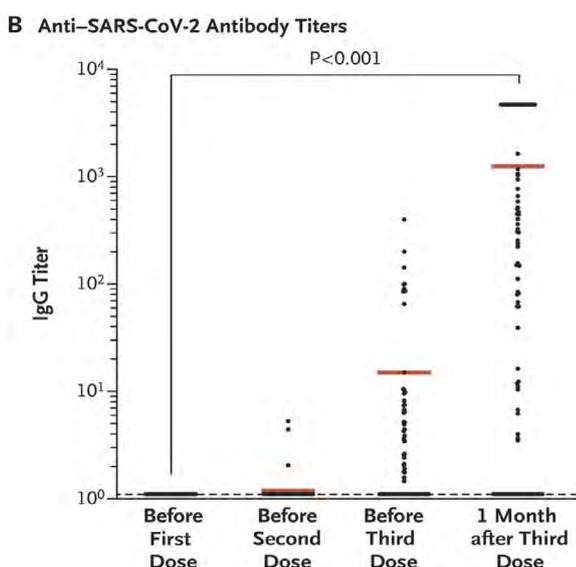


Tomado de Boyarsky BJ, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. JAMA. 2021 Jun 1.

Los puntos naranja representan títulos de anticuerpos neutralizantes después de 2 dosis de vacunas Pfizer o Moderna. El 46% no tuvo respuesta de anticuerpos después de ambas dosis. (25)

En otro estudio de Kamar N, et al., se administra una TERCERA dosis de Pfizer a receptores de trasplante de hígado, pulmón, corazón y páncreas. (26)

En la figura a continuación, las líneas horizontales representan la media de títulos de anticuerpos para cada grupo. (26)



La tercera dosis de la vacuna Pfizer provocó títulos de anticuerpos neutralizantes detectables.

Con más dosis y otros esquemas de inmunización, es posible que podamos superar los efectos de los medicamentos inmunosupresores.

Trasplante de células madre (hematopoyéticas)

¿Qué sucede con los pacientes receptores de trasplante de células madre? ¿Está también afectada su respuesta inmune frente a la vacunación?

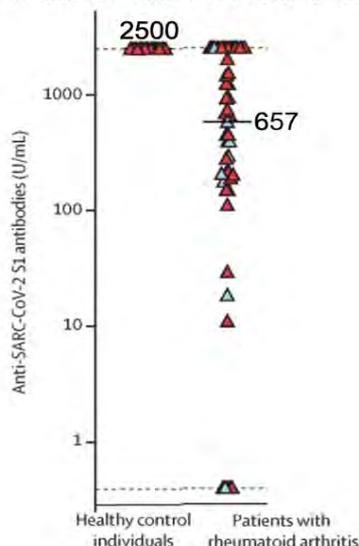
Según un estudio Redjoul publicado en The Lancet R, Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients), dos dosis de la vacuna de ARNm brindarían una protección adecuada para los pacientes con trasplante de células madre. (27)

Enfermedades autoinmunes

Los pacientes con enfermedades autoinmunes, también reciben terapia inmunosupresora. El siguiente estudio de Rubbert-Roth et al., incluyó a los pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento inmunosupresor. (28)

Fármacos anti reumaticos modificadores de la enfermedad (FRAME) sintéticos convencionales (30%) metrotexate, sulfasalazina, hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina. FRAME biológicos (40%) etancercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, anakinra, tocilizumab, rituximab, abatacept. FRAME sintéticos dirigidos: inhibidores JAK (tofacitinib, baricitinib, upadactinib).

2 weeks after 2nd dose of Pfizer or Moderna vaccine



Tomado de Rubbert-Roth A, et al. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Lancet Rheumatol. 2021 Jul.

En el eje de las x se muestran los títulos de anticuerpos neutralizantes en respuesta a 2 dosis de las vacunas de Pfizer o Moderna. Las líneas horizontales representan la media de títulos de anticuerpos: 2500 entre controles sanos contra 657 entre los pacientes con artritis reumatoide.⁽²⁸⁾

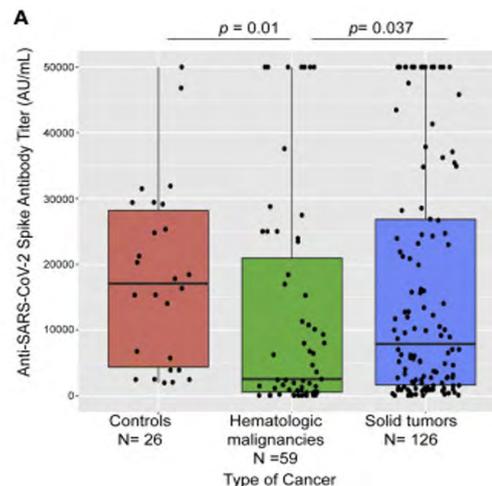
Los títulos de anticuerpos neutralizantes eran significativamente más bajos en los pacientes con artritis reumatoide a las dos semanas de la segunda dosis con respecto a los controles sanos.⁽²⁸⁾

Enfermedades oncológicas

Los pacientes oncológicos pueden también tener inmunosupresión.

El siguiente estudio de Thakkar A. et al., examinó a pacientes oncológicos y su respuesta a la vacunación contra la COVID.⁽²⁹⁾

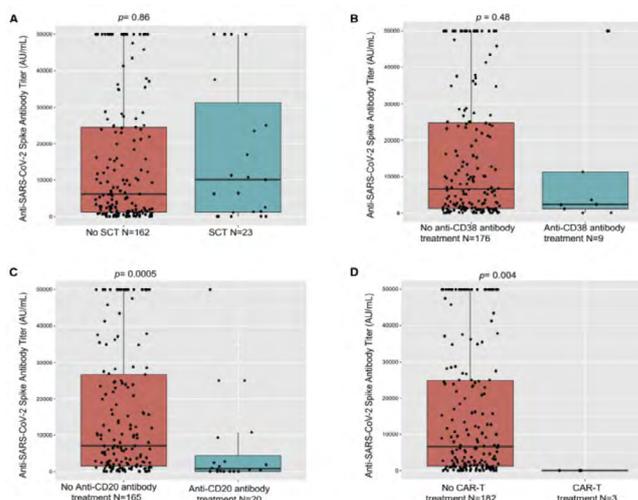
En la siguiente figura se muestra en el eje de las Y los títulos de anticuerpos neutralizantes; en la línea horizontal la media de títulos de anticuerpos para cada grupo.⁽²⁹⁾



Tomado de Thakkar A, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell. 2021 Jun 5.

Los pacientes con hemopatías malignas tienen menores títulos de anticuerpos luego de la vacunación contra la COVID que los pacientes con tumores de órganos sólidos (ej. cáncer broncopulmonar, cáncer de colon).⁽²⁹⁾

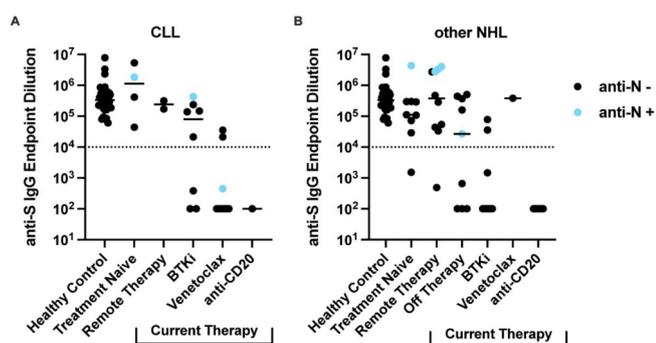
Frecuentemente se utilizan drogas inmunosupresoras en el tratamiento de las neoplasias. Pacientes con ciertos tratamientos (anticuerpos anti-CD38, anticuerpos anti-CD20, receptores de antígenos quiméricos de linfocitos T (CAR-T)) tuvieron menores títulos de anticuerpos neutralizantes después de la vacunación, lo cual no se vio en quienes recibieron trasplante de células madre (SCT).⁽²⁹⁾



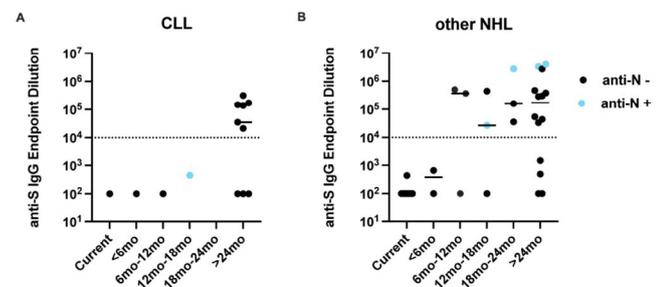
Tomado de Thakkar A, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell. 2021 Jun 5.

En el estudio de Jurgens et al., se muestra un estudio que analiza a los pacientes en tratamiento por leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin y que recibieron vacunas de ARNm contra la COVID.⁽³⁰⁾

Los pacientes se encontraban bajo tratamiento con fármacos inmunosupresores, BTKi (o sea, el inhibidor de la tirosin quinasa de Bruton, ej., ibrutinib), venetoclax y terapia anti-CD20 (ej, rituximab). Los pacientes que recibieron estos tratamientos tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes frente a la vacunación significativamente más bajos que los controles sanos o que los pacientes con cáncer que aún no habían comenzado el tratamiento.⁽³⁰⁾



Lo que es realmente sorprendente es que los pacientes que recibieron estos fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o el linfoma no Hodgkin permanecieron inmunosuprimidos, con una respuesta deficiente a la vacunación, incluso 24 meses después del tratamiento.⁽³⁰⁾



Francia fue el primer país en comenzar a administrar la tercera dosis de la vacuna Pfizer / Moderna a pacientes inmunosuprimidos, in-

cluidos los receptores de trasplante de órgano sólido, de trasplantes recientes de médula ósea, pacientes en diálisis y los pacientes con enfermedades autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor potente (por ejemplo, anti-CD20 o antimetabolitos).

Israel también anunció recientemente que administraría una tercera dosis de la vacuna Pfizer para personas inmunodeprimidas.⁽³¹⁾

Además de administrar dosis adicionales o más altas de vacuna a personas inmunodeprimidas, otras opciones incluyen pausar el metotrexato, que se ha demostrado que mejora la inmunogenicidad de la vacunación contra la influenza.^(32, 33) Ver también las recomendaciones clínicas para pacientes con enfermedades reumatoides o músculo esqueléticas del Colegio Americano de Reumatología.⁽³⁴⁾

¿Cómo resumir el significado de todo lo expresado?

- Todavía no tenemos datos que respalden dosis adicionales o más altas de la vacuna contra la COVID-19 para el público en general.
- Al defender una tercera dosis de su vacuna, Pfizer presentó datos del seguimiento continuo de los participantes del estudio de fase III al Equipo de Respuesta COVID-19 de la Casa Blanca esta semana, pero estos datos aún no se han compartido públicamente. Estos datos deben compartirse públicamente.
- De acuerdo a la evidencia disponible, los grupos en quienes podría estar indicada una dosis adicional de la vacuna contra la COVID-19 incluyen:
 - › Personas que recibieron la vacuna J&J, especialmente personas de edad avanzada que desarrollan respuestas inmunes más débiles a la vacunación. ¿Por qué? Porque la vacuna J&J ofrece una protección menos sólida contra las variantes Beta y Delta.

- › Receptores de trasplantes de órganos sólidos y otras personas inmunodeprimidas.

Todavía están en estudio regímenes de vacunas heterólogos (vacunas de plataformas diferentes) Esto es cuando la primera dosis de una vacuna es de un tipo (por ejemplo, J&J o AZ o CoronaVac) y es seguida de un segundo tipo de vacuna (por ejemplo, Pfizer o Moderna). Los datos preliminares sugieren que los regímenes combinados pueden ser más potentes. ^(35, 36, 37, 38, 39, 40)

¿Tiene sentido hacer pruebas de inmunidad después de la vacunación?

La FDA no lo recomienda. Esto es completamente innecesario para la mayoría de las personas.

Sin embargo, si pertenece a un grupo de alto riesgo (ej., receptor de trasplante de órgano sólido), puede tener sentido hacerse la prueba en consulta con infectólogo o un inmunólogo. Es importante que se solicite e interprete correctamente la prueba correcta. La prueba correcta es una prueba cuantitativa de anticuerpos contra la proteína S de alta sensibilidad.

Muchas pruebas de anticuerpos contra la COVID-19 detectan anticuerpos contra antígenos de la nucleocápside, las cuales son positivas si la persona tuvo la infección, dará negativo si fue vacunado.

¿La vacuna COVID-19 sirve de tratamiento para la COVID-19 prolongada?

Posiblemente.

Se ha planteado la hipótesis de que los síntomas de la COVID prolongada son el resultado de:

- replicación persistente del SARS-CoV-2 (quizás en sitios inmunoprivilegiados como el cerebro)

- fragmentos virales que quedan después de la infección
- enfermedad autoinmune provocada por la infección

La Dra. Akiko Iwasaki de la Universidad de Yale está liderando el camino en la investigación del impacto de la vacunación sobre las personas con síntomas persistentes post COVID-19. (41) La idea de este estudio surgió de Survivor Corps, un grupo de pacientes que tuvo COVID-19. En una encuesta que Survivor Corps publicó en su comunidad sobre los efectos de la vacunación con respecto a la COVID-19 prolongada, encontraron que alrededor del 40% de las personas informaron entre una mejora leve a una resolución total de sus síntomas después de ser vacunadas.

¿Necesita dosis EXTRA de vacuna para tratar la COVID-19 prolongado?

No lo sabemos.



Bibliografía

1. Wu KJ. Post-vaccination Infections Come in 2 Different Flavors. *The Atlantic* 13, jul, 2021. Disponible en: <https://www.theatlantic.com/science/archive/2021/07/coronavirus-breakthrough-infections/619416/>
2. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1205-1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8. Epub 2021 May 17. PMID: 34002089.
3. Abbas, Litchman, Pillai, *Cellular and Molecular Immunology*. 2017
4. Rydzynski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33010815; PMCID: PMC7494270.
5. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. *Cell Rep*. 2021 Feb 9;34(6):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33516277; PMCID: PMC7826084.
6. Baumgarth N, Nikolich-Zugich J, Lee FE, Bhattacharya D. Antibody Responses to SARS-CoV-2: Let's Stick to Known Knowns. *J Immunol*. 2020 Nov 1;205(9):2342-2350. doi: 10.4049/jimmunol.2000839. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887754; PMCID: PMC7578055.
7. 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 Feb 5;371(6529): eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181; PMCID: PMC7919858.
8. 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 Jun 28. doi: 10.1038/s41586-021-03738-2. Epub ahead of print. PMID: 34182569.
9. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2187-2201. doi: 10.1056/NEJMoa2101544. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882225; PMCID: PMC8220996.
10. Alter G, Yu J, Liu J, Chandrashekar A, Borducchi EN, Tostanoski LH, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature*. 2021 Jun 9. doi: 10.1038/s41586-021-03681-2. Epub ahead of print. PMID: 34107529.
11. Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jul 14. doi: 10.1056/NEJMc2108829. Epub ahead of print. PMID: 34260834.
12. Tada T, Zhou H, Samanovic MI, Dcosta BM, Cornelius A, Mulligan MJ, et al. Comparison of Neutralizing Antibody Titers Elicited by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine against SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv* [Preprint]. 2021 Jul 21:2021.07.19.452771. doi: 10.1101/2021.07.19.452771. PMID: 34312623; PMCID: PMC8312895.
13. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021 Jul 21. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub ahead of print. PMID: 34289274.
14. Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, Simmons R. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Public Health England*; 2021, 14 jun. [Preprint]
15. Edara VV, Pinsky BA, Suthar MS, Lai L, Davis-Gardner ME, Floyd K, et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. *N Engl J Med*. 2021 Jul 7:NEJMc2107799. doi: 10.1056/NEJMc2107799. Epub ahead of print. PMID: 34233096; PMCID: PMC8279090.
16. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2331-2333. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01290-3. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34090624; PMCID: PMC8175044.

17. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Jul 8. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9. Epub ahead of print. PMID: 34237773.
18. Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA, et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 2021 Jun 10. doi: 10.1038/s41586-021-03693-y. Epub ahead of print. PMID: 34111888.
19. Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, Datir RP, Lim EY, Touizer E, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature*. 2021 Jun 30. doi: 10.1038/s41586-021-03739-1. Epub ahead of print. PMID: 34192737.
20. Briceño O, Lissina A, Wanke K, Afonso G, von Braun A, Ragon K, et al. Reduced naïve CD8(+) T-cell priming efficacy in elderly adults. *Aging Cell*. 2016 Feb;15(1):14-21. doi: 10.1111/accel.12384. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26472076; PMCID: PMC4717282.
21. Qi Q, Liu Y, Cheng Y, Glanville J, Zhang D, Lee JY, et al. Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Sep 9;111(36):13139-44. doi: 10.1073/pnas.1409155111. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25157137; PMCID: PMC4246948.
22. Marion O, Del Bello A, Abravanel F, Couat C, Faguer S, Esposito L, et al. Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Ann Intern Med*. 2021 May 25:M21-1341. doi: 10.7326/M21-1341. Epub ahead of print. PMID: 34029487; PMCID: PMC8252830.
23. Wadei HM, Gonwa TA, Leoni JC, Shah SZ, Aslam N, Speicher LL. COVID-19 infection in solid organ transplant recipients after SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Transplant*. 2021 Apr 23;10.1111/ajt.16618. doi: 10.1111/ajt.16618. Epub ahead of print. PMID: 33890410; PMCID: PMC8251487.
24. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021 Jun 15;6(60):eabj1031. doi: 10.1126/sciimmunol.abj1031. PMID: 34131023.
25. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2204-2206. doi: 10.1001/jama.2021.7489. PMID: 33950155; PMCID: PMC8100911.
26. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2021 Jun 23;NEJMc2108861. doi: 10.1056/NEJMc2108861. Epub ahead of print. PMID: 34161700; PMCID: PMC8262620.
27. Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, Fourati S, Maury S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):298-299. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01594-4. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34270933; PMCID: PMC8277189.
28. Rubbert-Roth A, Vuilleumier N, Ludewig B, Schmiedeberg K, Haller C, von Kempis J. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jul;3(7):e470-e472. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00186-7. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34124693; PMCID: PMC8186851.
29. Thakkar A, Gonzalez-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 Jun 5:S1535-6108(21)00285-3. doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.002. Epub ahead of print. PMID: 34133951; PMCID: PMC8179248.
30. Jurgens et al. Serologic response to mRNA COVID-19 vaccination in lymphoma patients. *Am.J.Hematol.* (en prensa).
31. Ziber N, Third jabs of Pfizer vaccine to be offered to vulnerable patients in Israel. *Financial Times*. Jul, 12, 2021. Disponible en: <https://www.ft.com/content/79574dc0-375a-47f7-b572-cb-d259a92e0b>.
32. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):898-904. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213222. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572291; PMCID: PMC5965360.
33. Mehta P, Sanchez E, Moraitis E, Longley N, Lendrem DW, Giles IP, et al. Influenza vaccination and interruption of methotrexate in adult patients in the COVID-19 era: an ongoing dilemma. *Lancet Rheumatol*. 2021 Jan;3(1):e9-e10. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30392-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33521669; PMCID: PMC7833938.

34. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun 15. doi: 10.1002/art.41877. Epub ahead of print. PMID: 34128356.
35. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*. 2021 Jul 14. doi: 10.1038/s41591-021-01449-9. Epub ahead of print. PMID: 34262158.
36. Normark J, Vikström L, Gwon YD, Persson IL, Edin A, Björnsell T, Dernstedt A, Christ W, Tevell S, Evander M, Klingström J, Ahlm C, Forsell M. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jul 14. doi: 10.1056/NEJMc2110716. Epub ahead of print. PMID: 34260850.
37. Lewis D. Mix-and-match COVID vaccines: the case is growing, but questions remain. *Nature*. 2021 Jul;595(7867):344-345. doi: 10.1038/d41586-021-01805-2. PMID: 34211168.
38. Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, Hastor H, Thi-beault C, Stefanie Kasper S, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunisation with ChAdOx1-nCoV19 and BNT162b2: a prospective cohort study. (Preprint) medRxiv. Doi: 10.1101/2021.05.19.21257334
39. Groß R, Zanoni M, Seidel A, Conzelmann C, Gilg A, Krnavek D, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 prime-boost vaccination elicits potent neutralizing antibody responses and T cell reactivity. (Preprint) medRxiv. Doi: 10.1101/2021.05.30.21257971
40. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez Olmeda MT, Castaño L, Bertrán MJ, García Pérez J, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). (Preprint) Disponible en SSRN. Doi: 10.2139/ssrn.3854768.
41. Katella K. Why Vaccines May Be Helping Some With Long COVID. 12 abril, 2020. Yale Medicine News. Disponible en: <https://www.yalemedicine.org/news/vaccines-long-covid>



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina



Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Piso 16. Av. Italia, S/N.
Montevideo, 11600. Uruguay.



clinfec@fmed.edu.uy



+598 2 4876981



[@Infectologia_uy](https://twitter.com/Infectologia_uy)



[/infectologia.edu.uy](https://www.facebook.com/infectologia.edu.uy)



www.infectologia.edu.uy