

Recomendaciones del GCMSC respecto a la vacunación de personas con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (infección clínica y/o asintomática).

Grupo Colaborativo Multidisciplinar para el Seguimiento Científico de la COVID-19 (GCMSC)

Julià Blanco, Adelaida Sarukhan, Josep M Miró, Quique Bassat, Magda Campins, Robert Guerri, Carles Brotons, Juana Díez, Mireia Sans, Olga Rubio, Silvia de Sanjosé.
Con el apoyo de Antoni Plasència y Josep M Antó.

Recomendaciones

1. Durante la **fase inicial** de la estrategia de vacunación (mientras haya dosis limitadas de vacunas) se recomienda **no considerar como grupo prioritario a las personas con infección previa documentada por SARS-CoV-2**.
2. Una vez desaparezca la limitación de disponibilidad en el número de vacunas, se recomienda que estas personas vuelvan a ser elegibles para la vacunación. Si la vacuna escogida requiere dos dosis, se **recomendará vacunar a estas personas con una sola dosis de vacuna, al menos seis meses después de la infección documentada**.
3. **No se recomienda, en estos momentos, realizar test serológicos previos** a la vacunación general de la población.

1. ¿Hemos de priorizar la vacunación de las personas con infección por SARS-CoV-2 documentada?

Los criterios para definir la distribución de vacunas entre los diferentes grupos de población han de basarse en el conocimiento científico existente. En el caso de las personas con infección por SARS-CoV-2 y/o COVID-19 previa, la información es todavía limitada, ya que **todos los estudios clínicos de fase III de las vacunas aprobadas han sido llevados a cabo en una población no infectada**.

- Pfizer/Biontech (NCT04368728) **excluye** a todas las personas con diagnóstico de COVID-19, ya sea por datos microbiológicos o por sospecha clínica (Polack *et al.* 2020).
- Moderna (NCT04470427) **excluye** a los participantes con historia documentada de infección por SARS-CoV-2 (Baden *et al.* 2020).

- AstraZeneca (NCT04516746) **excluye** a las personas con una historia de COVID-19 confirmada en el laboratorio, excepto para un pequeño subgrupo (Voysey *et al.* 2021).

Por lo tanto, no hay datos científicos sólidos que validen la vacunación de la población ya infectada, y la conclusión lógica es que no se debería recomendar. El riesgo de esta recomendación parece asumible puesto que podemos considerar que la mayoría de las personas que han pasado la COVID-19 están protegidas contra una nueva infección, al menos durante los seis meses posteriores a la infección.

Un estudio epidemiológico reciente en el que han participado **12.364 trabajadoras y trabajadores sanitarios** con una edad media de 38 años cuantifica esta protección en seis meses. La presencia de anticuerpos se asocia con una protección del 83% contra la infección activa por SARS-CoV-2 (positividad de la PCR durante el período de estudio), lo que confirma la existencia de inmunidad protectora a niveles comparables a los obtenidos por las vacunas aprobadas (Mahase, 2021).

De manera consistente con los datos epidemiológicos, diferentes estudios confirman la duración de las respuestas de anticuerpos neutralizantes como mínimo seis meses después de la infección. Estos anticuerpos muestran una rápida aparición, una caída posterior y una estabilización tres meses después de la infección, con vidas medias de más de un año a partir de este punto, lo que sugiere que la inmunidad podría ser de larga duración. No obstante, los títulos de anticuerpos neutralizantes son elevados en personas con infección grave pero una parte de las personas asintomáticas o con sintomatología leve muestran niveles bajos o indetectables seis meses después de la infección (Pradenas *et al.* 2021).

Recomendación: Aunque es deseable mayor evidencia en diferentes cohortes, estos datos apoyan la reiterada recomendación de que las personas con infección documentada de COVID en el pasado no se deberían priorizar en las campañas de vacunación (Sanjosé *et al.* 2020).

2. ¿Tendremos que vacunar a las personas que hayan pasado la COVID-19?

La falta de información sobre la duración de la inmunidad producida por la infección natural más allá de los **seis meses tras la infección** y los datos comparativos con la inmunidad alcanzada por la vacunación, que en general es superior a la inducida por la infección natural, sugieren que sería conveniente vacunar a las personas infectadas. Pero esta vacunación requeriría solo una dosis única de vacuna (en aquellas vacunas en que normalmente se necesitan dos dosis). Esta dosis única sería suficiente para garantizar un nivel de inmunidad óptimo.

- Como se ha comentado anteriormente, la inmunidad natural contra la infección dura al menos seis meses, aunque puede ser débil en casos leves/asintomáticos.

Un refuerzo inmunitario sería conveniente en estos casos (que representan un 90% del total).

- Los niveles de anticuerpos neutralizantes generados por la vacunación son en general unas cinco veces superiores a los generados por la infección natural, lo que apoya la vacunación para optimizar la respuesta.
- Diferentes estudios independientes han sugerido que una sola dosis de vacuna es suficiente para generar un nivel de inmunidad en pacientes con COVID-19 previa superiores a los alcanzados por dos dosis de vacuna en personas no infectadas:
 - o Krammer *et al* describen mayor reactogenicidad e inmunogenicidad en una cohorte de 231 personas (Krammer *et al.* 2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1.full.pdf>
 - o Saadat *et al* describen la inmunogenicidad de una sola dosis en una cohorte de 107 personas (Saadat *et al.* 2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v2.full.pdf>
 - o Stamatatos *et al* confirman estos datos y los hacen extensivos a nuevas variantes en un grupo de 10 personas (Stamatatos *et al.* 2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.21251182v1.full.pdf>
 - o En Europa, Francia ha sido el primer país que ha recomendado una dosis única de vacuna para las personas que han pasado la COVID-19.
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

Recomendación: Una sola dosis de vacuna seis meses después de la infección documentada (una vez la respuesta inmunitaria está estabilizada) parece, pues, la pauta óptima para las personas con infección por SARS-CoV-2 y/o COVID-19 documentada. Pero se necesitan estudios específicos en esta población para definir la pauta óptima.

3. ¿Es necesario testar a la población antes de la vacunación?

Una consecuencia directa de estas recomendaciones es la potencial necesidad de testar serológicamente a la población antes de las campañas masivas de vacunación. Los factores para tener en cuenta serían:

- La población con infección grave que presenta una elevada inmunidad está completamente identificada y se incluiría en la vacunación con dosis única citada anteriormente.
- La población con infección asintomática/leve que desconoce su serostatus presenta niveles más bajos de inmunidad protectora.
- El cribado serológico masivo no sería rentable, incrementaría costos y retrasaría el proceso de vacunación, y no existe hasta la fecha un valor umbral de protección o una correlación clara entre el nivel de anticuerpos y la certeza de la protección.

- La respuesta inmunitaria protectora no depende únicamente de los anticuerpos, ya que la respuesta celular tiene un papel importante.

Recomendación: En principio no sería recomendable el cribado sistemático.

Referencias

- Baden, Lindsey R, Hana M El Sahly, Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, David Diemert, et al. 2020. "Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine." *New England Journal of Medicine* 384 (5): 403–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Krammer, Florian, Komal Srivastava, Paris Team, Viviana Simon, H Alshammary, A Amoako, M Awawda, et al. 2021. "Robust Spike Antibody Responses and Increased Reactogenicity in Seropositive Individuals after a 1 Single Dose of SARS-CoV-2 MRNA Vaccine 2 3." *MedRxiv*.
- Mahase, Elisabeth. 2021. "Covid-19: Past Infection Provides 83% Protection for Five Months but May Not Stop Transmission, Study Finds." *BMJ*, January, n124. <https://doi.org/10.1136/bmj.n124>.
- Polack, Fernando P, Stephen J Thomas, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L Perez, et al. 2020. "Safety and Efficacy of the BNT162b2 MRNA Covid-19 Vaccine." *New England Journal of Medicine* 383 (27): 2603–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
- Pradenas, Edwards, Benjamin Trinité, Víctor Urrea, Silvia Marfil, Carlos Ávila-Nieto, María Luisa Rodríguez de la Concepción, Ferran Tarrés-Freixas, et al. 2021. "Stable Neutralizing Antibody Levels Six Months after Mild and Severe COVID-19 Episode." *Med*, January. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.01.005>.
- Saadat, Saman, Zahra Rikhtegaran-Tehrani, James Logue, Michelle Newman, Matthew B Frieman, Anthony D Harris, and Mohammad M Sajadi. 2021. "Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2." *MedRxiv*.
- Sanjose, Silvia de, Josep M. Miró, Quique Bassat, Magda Campins, Robert Guerri, Carles Brotons, Juana Díez, et al. 2020. *COVID-19 Immunisation Strategy: Priority Populationstle*. <http://hdl.handle.net/2445/173780>.
- Stamatatos, Leonidas, Julie Czartoski, Yu-Hsin Wan, Leah J. Homad, Vanessa Rubin, Hayley Glantz, Moni Neradilek, et al. 2021. "Antibodies Elicited by SARS-CoV-2 Infection and Boosted by Vaccination Neutralize an Emerging Variant and SARS-CoV-1." *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.02.05.21251182>.
- Voysey, Merryn, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A Madhi, Lily Y Weckx, Pedro M Folegatti, Parvinder K Aley, Brian Angus, et al. 2021. "Safety and Efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An Interim Analysis of Four Randomised Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK." *The Lancet* 397 (10269): 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

Sobre el Grupo Colaborativo Multidisciplinar para al Seguimiento Científico de la COVID-19 (GCMSC)

El GCMSC es una plataforma independiente de científicos promovida conjuntamente por el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) y el Col·legi de Metges de Barcelona (CoMB), con la colaboración de la Associació Catalana de Centres d'Investigació (ACER).

Está formado por un grupo de personas expertas de diferentes disciplinas y trayectorias en investigación, las especializaciones de las cuales resultan relevantes en el contexto de la COVID-19. Reunido per primera vez en septiembre de 2020, el grupo tiene como objetivo llevar a cabo un seguimiento continuado de la evidencia científica directamente relacionada con el control de la pandemia para impulsar las decisiones técnicas y políticas que implica la respuesta a la COVID-19 a través de informes que puedan ser consultados por las administraciones, las entidades privadas y el conjunto de la sociedad.

Más información: <https://www.isglobal.org/es/gcmsc>