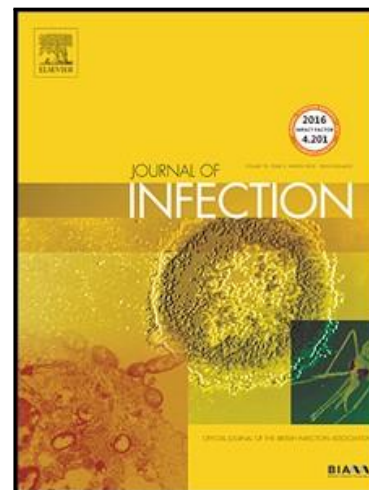


## Revista Pre-prueba

¿Se necesita urgentemente la cuarta dosis de la vacuna contra la COVID-19?  
Revelación de un estudio de cohorte prospectivo

Qiu-Yan Xu , Qiu-Ling Li , Zhi-Juan Jia , Meng-Juan Wu ,  
Yan-Yun Liu , Li-Rong Lin , Li-Li Liu , Tian-Ci Yang

PII: S0163-4453(22)00356-5  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.003>  
Referencia: YJINF 5583



Para aparecer en: *Revista de Infección*

Fecha de aceptación: 6 junio 2022

Por favor, cite este artículo como: Qiu-Yan Xu , Qiu-Ling Li , Zhi-Juan Jia , Meng-Juan Wu , Yan-Yun Liu , Li-Rong Lin , Li-Li Liu , Tian-Ci Yang , ¿Se necesita urgentemente la cuarta dosis de la vacuna COVID-19? Revelación de un estudio de cohorte prospectivo , *Journal of Infection* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.003>

Este es un archivo PDF de un artículo que ha sufrido mejoras después de la aceptación, como la adición de una portada y metadatos, y el formato para facilitar la lectura, pero es aún no es la versión definitiva del registro. La versión de Thi se someterá a una edición adicional, composición tipográfica y revisión antes de que se publique en su forma final, pero estamos proporcionando esta versión para dar temprano visibilidad del artículo. Tenga en cuenta que, durante el proceso de producción, se pueden detectar errores que podrían afectar el contenido, y todos los descargos de responsabilidad legales que se aplican a la revista. pertenecen.

© 2022 Publicado por Elsevier Ltd en nombre de The British Infection Association.

Carta al Editor

### **¿Se necesita urgentemente la cuarta dosis de la vacuna contra la COVID-19? Revelación de un estudio de cohorte prospectivo**

Qiu-Yan Xu<sup>1†</sup>, Qiu-Ling Li<sup>1†</sup>, Zhi-Juan Jia<sup>2</sup>, Meng-Juan Wu<sup>2</sup>, Yan-Yun Liu<sup>2</sup>, Li-Rong Lin<sup>1,3\*</sup>, Li-Li Liu<sup>1,3\*</sup>, Tian-Ci Yang<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen, Escuela de Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China

<sup>2</sup>Xiamen Boson Biotech Co., Ltd, Xiamen, China

<sup>3</sup>Instituto de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China † **Qiu-Yan Xu y Qiu-Ling Li contribuyeron igualmente a este**

**trabajo.**

**\*Autor para correspondencia en:** Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de

Universidad de Xiamen, Facultad de Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, 361004, China.

Instituto de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, 361004, China.

Direcciones de correo electrónico : yangtianci@xmu.edu.cn (Tian-Ci Yang) ;

liulili@xmu.edu.cn (Li-Li Liu); linlirong@xmu.edu.cn (Li-Rong Lin)

*Estimado editor,*

Las vacunas han demostrado ser seguras, efectivas y capaces de reducir la propagación de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y sus variantes, así como de derogar la grave consecuencias clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>1 2</sup>. En este Journal, el informe de Liu y sus colaboradores evaluó la persistencia de la inmunogenicidad de siete vacunas COVID-19, sin incluir la vacuna CoronaVac, a los tres meses después refuerzos de la tercera dosis, mostrando que las tasas de descomposición de la respuesta humoral varían entre las vacunas<sup>3</sup>. Realizamos un estudio para evaluar la respuesta dinámica y la duración de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 después de una tercera dosis de

la vacuna Inactivada CoronaVac dentro de los 180 días y específicamente evaluó la descomposición de los anticuerpos.

Se empleó un diseño de estudio de cohorte prospectivo ya que anteriormente informamos que 41 participantes recibieron la vacuna CoronaVac de tres dosis (Figura 1A) y proporcionaron donación de sangre en 8 puntos de tiempo de serie dentro de 180 días después de la tercera dosis. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen, Facultad de Medicina, Universidad de Xiamen. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Los títulos de anticuerpos neutralizantes, anticuerpos totales anti-RBD, anti-Spike IgG se determinaron en serie para evaluar la respuesta inmune y la duración. Se utilizaron modelos de efectos mixtos exponenciales y de ley de potencia para analizar la disminución de anticuerpos.

La tasa seropositiva de anticuerpos neutralizantes fue del 2,44% después de la segunda dosis (248 días). Después de la tercera dosis, la tasa de seropositivos alcanzó el 100% a las dos semanas, se mantuvo durante aproximadamente 2 meses y comenzó a disminuir lentamente, cayendo al 80,49% a t 180 días. (Figura 1B). Por otro lado, el nivel de concentración de anticuerpos aumentó rápidamente desde un valor base de 5.03 UI/ml y alcanzó un máximo de 707.20 UI/ml a las dos semanas y luego también comenzó a disminuir lentamente, manteniéndose en 175,29 UI/ml a los 180 días (Figura 1C).

Para el anticuerpo total anti-RBD, la tasa de seropositivos fue del 39,02% después de la segunda dosis, alcanzó un máximo del 100,00% una semana después de la tercera dosis y se mantuvo dentro de los 180 días (Figura 1B). El nivel de anticuerpos totales anti-RBD aumentó rápidamente de un valor base de 5,13 AU/ml a 177,27 AU/ml una semana después de la tercera dosis, alcanzando un máximo de 534,35 AU/ml dentro de las tres semanas, y luego comenzó a disminuir, cayendo a 198.54 UA/ml a los 180 días (Figura 1D). La respuesta para la IgG anti-Spike después de la vacunación fue similar a la del anticuerpo total anti-RBD.

Para medir la disminución de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 después de la vacunación, se instalaron dos modelos de efectos mixtos. Primero, los niveles de anticuerpos neutralizantes, anticuerpos totales anti-RBD y anti-Spike IgG disminuyeron con el tiempo, con vidas medias de 81.14 días, 105.66 días y 104.76 días dentro de los 180 días posteriores. la tercera dosis, respectivamente, según lo estimado por un modelo de desintegración exponencial, que aumentó 2-4 veces en comparación con las que siguieron a la segunda dosis<sup>5</sup> y fueron más largas que los que se encuentran dentro de los 3 meses después de la tercera dosis en nuestro estudio anterior<sup>4</sup>. El modelo de ley de potencia estimó vidas medias para el anticuerpo neutralizante de 293,88 días, el anticuerpo total anti-RBD de 468,98 días y el anticuerpo anti-Spike IgG de 467,28 días, que fueron más largos. que los estimados por el modelo de desintegración exponencial (Figura 2A-C), lo que indica que la concentración de estos anticuerpos puede estar comenzando a estabilizarse. Los diferentes anticuerpos se clasificaron en dos subgrupos (participantes más jóvenes ( $\leq 33$  años) y participantes mayores ( $> 33$  años)) según la edad. Los resultados de dos modelos de efectos mixtos mostraron que los participantes más jóvenes tenían una mayor probabilidad de persistencia de anticuerpos que los participantes mayores (Figura 2D-F).

Los hallazgos de este estudio mostraron que 41 participantes que recibieron la tercera dosis de la vacuna inactivada coronaVac exhibieron respuestas y duraciones relativamente buenas de anticuerpos neutralizantes. anticuerpos totales anti-RBD y anti-Spike IgG y tiempo de decaimiento prolongado, que fueron más altos de lo esperado.

Los niveles de anticuerpos neutralizantes son altamente predictivos de la protección inmunitaria<sup>6,7</sup>. Nuestros resultados mostraron que la tasa seropositiva de anticuerpos neutralizantes fue del 80,49% a los 180 días después de la vacunación de la tercera dosis, que fue mayor que la posterior a la segunda. dosis que habíamos estudiado previamente en este momento<sup>5</sup>. El nivel de anticuerpos neutralizantes disminuyó con el tiempo, lo que aumentó aproximadamente 2 veces en comparación con el de después de la segunda dosis<sup>5</sup> y también fue más largo que en 3 meses. de la tercera dosis en nuestro estudio anterior<sup>4</sup>. Nuestros datos del mundo real respaldaron que las respuestas

de retiro para aumentar las dosis en individuos con inmunidad preexistente aumentaron principalmente los niveles de anticuerpos y alteraron sustancialmente los anticuerpos. tasas de decaimiento. Más específicamente, la importancia de estas observaciones es que los anticuerpos neutralizantes en los vacunados pueden persistir, aunque con una tasa relativamente baja de decaer, y puede actuar como la primera línea de defensa contra futuros encuentros con la variante omicron o variantes futuras evolucionadas a partir de omicron.

Aunque la vacunación es clave para prevenir infecciones, a menudo se encuentra que las respuestas a la vacuna son más bajas en los adultos mayores. Nuestros resultados sugieren que los participantes más jóvenes tenían una mayor probabilidad de neutralizar la persistencia de anticuerpos que los participantes mayores. El éxito de la vacuna marcadamente reducido en adultos mayores se ha atribuido a la inmunosenescencia adaptativa<sup>8</sup>.

Las limitaciones de este estudio incluyen un corto tiempo de seguimiento, una pequeña muestra de personas, ninguna detección de respuestas celulares y solo vacunas inactivadas homólogas, etc.

En conclusión, nuestros resultados mostraron que la tercera dosis de la vacuna aumentó drásticamente los niveles de anticuerpos y prolongó el tiempo de descomposición, que fueron más altos de lo que esperábamos. Por lo tanto, los anticuerpos decaen lentamente en términos de persistencia de la inmunidad, de modo que no hay necesidad de apresurarse a implementar una estrategia de vacunación o un refuerzo. la dosis podría administrarse primero a los grupos vulnerables.

## **Financiación**

Este trabajo fue apoyado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China [números de subvención 81973104, 81772260 y 81471967], los Proyectos Clave para el Programa de Ciencia y Tecnología de la Provincia de Fujian, China [ número de subvención 2018D0014], y la Fundación Natural Science de la provincia de Fujian, China [número de subvención 2021J02055].

## **Declaración de interés concurrente**

Todos los autores declaran no tener ningún interés en contra en esta obra.

## Reconocimientos

Los autores agradecen a todos los colaboradores de este trabajo. Agradecemos a Xiamen Bohijo Biotech Co, Ltd, Fujian, China para el reclutamiento de participantes y la recolección de muestras.

## Referencias

1. Stasi C, Meoni B, Voller F, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and the Bridge between First and Fourth Dose: Where Are We? *Vacunas (Basilea)* 2022;10(3) doi: 10.3390/vaccines10030444 [publicado en línea primero: 27/03/2022]
2. Su S, Du L, Jiang S. Aprendiendo del pasado: desarrollo de vacunas seguras y eficaces contra la COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):211-19. doi: 10.1038/s41579-020-00462-y [publicado en línea primero: 2020/10/18]
3. Liu X, Munro APS, Feng S, et al. Persistencia de la inmunogenicidad después de siete vacunas contra la COVID-19 administradas como refuerzos de tercera dosis después de dos dosis de ChAdOx1 nCov-19 o BNT162b2 en el Reino Unido: análisis de tres meses del COV-BOOST juicio. *J Infect* 2022;84(6):795-813. doi: 10.1016/j.jinf.2022.04.018 [publicado en línea primero: 2022/04/12]
4. Liang X-M, Xu Q-Y, Jia Z-J, et al. Una tercera dosis de una vacuna inactivada aumentó dramáticamente los niveles y los tiempos de descomposición de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, pero decepcionantemente disminuyó nuevamente: una prospectiva, longitudinal, Estudio de cohorte en 18 puntos de tiempo en serie durante 368 días. *Fronteras en Inmunología* 2022;13 doi: 10.3389/fimmu.2022.876037
5. Xu QY, Xue JH, Xiao Y, et al. Response and Duration of Serum Anti-SARS-CoV-2 Antibodies After Inactivated Vaccination Within 160 Days. *Frente Immunol* 2021;12:786554. doi: 10.3389/fimmu.2021.786554 [publicado en línea primero: 2022/01/11]
6. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Los niveles de anticuerpos neutralizantes son altamente predictivos de la protección inmune contra la infección sintomática por SARS-CoV-2. *Nat Med* 2021;27(7):1205-11. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8 [publicado en línea primero: 2021/05/19]
7. Morales-Núñez JJ, Muñoz-Valle JF, Meza-López C, et al. Títulos de anticuerpos neutralizantes y efectos secundarios en respuesta a la vacuna BNT162b2 en trabajadores de la salud con y sin antecedentes Infección por SARS-CoV-2. *Vacunas (Basilea)* 2021;9(7):1-13. doi: 10.3390/vaccines9070742 [publicado en línea primero: 2021/08/07]
8. Müller L, André M, Moskorz W, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Infectious Diseases Society of America* 2021;73(11):2065-72. doi: 10.1093/cid/ciab381

## Autores:

Qiu-Yan Xu #

Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen,  
Escuela de

Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China

Qiu-Ling Li #

Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen,  
Escuela de

Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China

Zhi-Juan Jia

Xiamen Bosón Biotech Co., Ltd, Xiamen, China

Meng-Juan Wu

Xiamen Bosón Biotech Co., Ltd, Xiamen, China

Yan-Yun Liu

Xiamen Bosón Biotech Co., Ltd, Xiamen, China

Li-Rong Lin \*

Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen,  
Escuela de

Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China

Instituto de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Universidad de Xiamen,  
Xiamen,

China

Li-Li Liu \*

Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen,  
Escuela de

Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China

Instituto de Enfermedades Infecciosas, School de Medicina, Universidad de Xiamen,  
Xiamen,

China

Tian-Ci Yang \*

Centro de Laboratorio Clínico, Hospital Zhongshan de la Universidad de Xiamen,  
Escuela de

Medicina, Universidad de Xiamen, Xiamen, China

Instituto de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Xiamen University, Xiamen,

China

\*Autor para correspondencia.

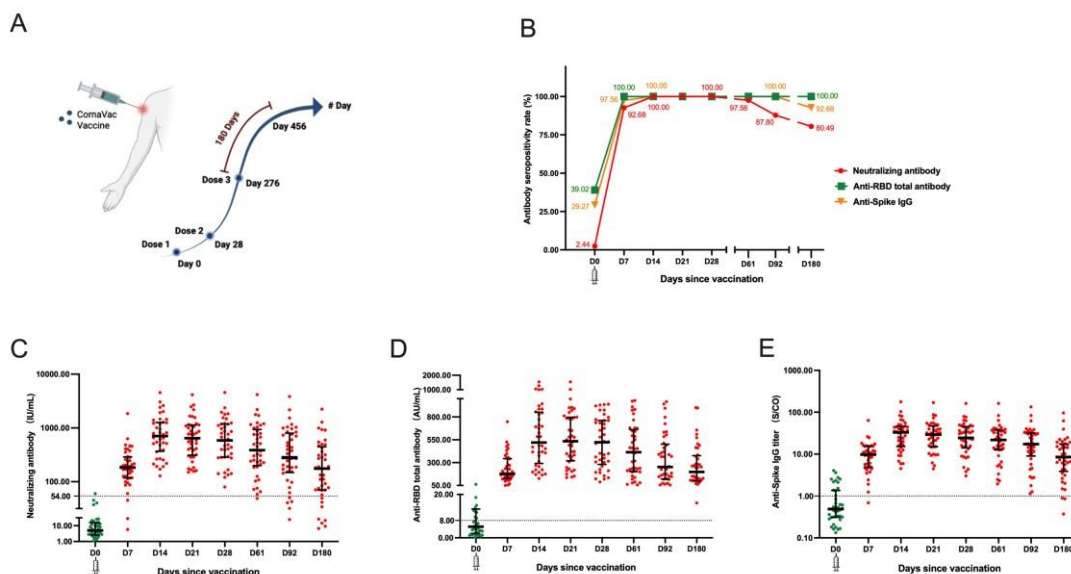
Direcciones de correo electrónico: yangtianci@xmu.edu.cn (Tian-Ci Yang); liulili@xmu.edu.cn (Li-Li

Liu); linlirong@xmu.edu.cn (Li-Rong Lin)

# Qiu-Yan Xu y Qiu-Ling Li contribuyeron igualmente a este trabajo.

### Leyendas de figuras:

**Figura 1. Respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 después de la vacunación de la tercera dosis.** Un calendario de procedimientos de vacunación. B. Los cambios en la tasa de seropositivos de los anticuerpos. C-E. Los niveles de anticuerpo neutralizante (C), anticuerpo total anti-RBD (D) y anti-Spike IgG (E) se midieron en 8 puntos de tiempo de serie. El umbral de juicio positivo para anticuerpos está marcado con una línea punteada.



**Figura 2. La ley exponencial y de poder model decadencia vive a medias.**



A-C: A. Anticuerpo neutralizante; B. Anticuerpo total anti-RBD; C. IgG antiespijo. Las curvas de desintegración de anticuerpos y las vidas medias estimadas por un modelo de desintegración exponencial se muestran en azul, y las curvas de desintegración y las vidas medias en el día 120 estimado por un modelo de ley de potencia son se muestra en rojo. D-F: D. Anticuerpo neutralizante; E. Anticuerpo total anti-RBD; F. IgG antiespijo. Las curvas de desintegración de anticuerpos y las vidas medias estimadas para los participantes más jóvenes ( $\leq 33$  años) se muestran en rojo, y los participantes mayores ( $>33$  años) se muestran en azul. Las líneas punteadas representan modelos exponenciales, y las líneas sólidas representan el modelo de ley de potencia.

