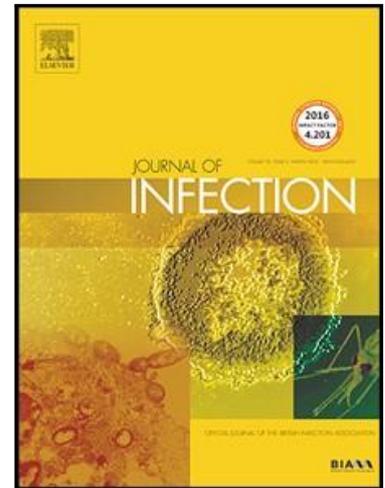


## Revista Pre-prueba

### Inmunogenicidad de una dosis única de BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 o CoronaVac contra variantes delta y omicron del SARS-CoV-2 entre adultos previamente infectados: un ensayo aleatorizado

Suvimol Niyomnaitham , Zheng Quan Toh , Paul Vincent Licciardi , Patimaporn Wongprompitak , Kanjana Srisutthisamphan , Katherine Kradangna Copeland , Kulkanya Chokephaibulkit



DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.014> PII: S0163-4453  
Referencia: YJINF 5598 (22) 00370-X

Para aparecer en: *Revista de Infección*

Por favor, cite este artículo como: Suvimol Niyomnaitham , Zheng Quan Toh , Paul Vincent Licciardi

Fecha de aceptación: 15 junio 2022

Patimaporn Wongprompitak , Kanjana Srisutthisamphan , Katherine Kradangna Copeland , Kulkanya Chokephaibulkit , Inmunogenicidad de una dosis única de BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 o CoronaVac contra el SARS-CoV-2 delta y variantes de omicrones entre adultos previamente infectados: un ensayo aleatorizado, *Journal of Infection* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.06.014>

Este es un archivo PDF de un artículo que tiene 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. Esta versión 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 descubrir errores que podrían afectar el contenido, y todas las renunciaciones legales que se aplican a la revista. pertenecen.

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

**Resúmenes**

- La dosis única de BNT162b2 generó un NAb robusto en casos de SARS-CoV-2 previamente infectados
- La dosis única de ChAdOx1 nCoV-19 también generó NAb robusto en casos previamente infectados
- Ambos títulos de NAb fueron similares a los inducidos por tres dosis de vacunas COVID-19
- También se generaron respuestas de células T contra la proteína espiga del SARS-CoV-2
- Ambos regímenes proporcionaron una protección similar a los regímenes de tres dosis contra Omicron

**Inmunogenicidad de una dosis única de BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 o CoronaVac contra variantes delta y omicron del SARSCoV-2 entre adultos previamente infectados: un ensayo aleatorizado**

Suvimol Niyomnaitham<sup>a,b</sup>, Zheng Quan Toh<sup>c,d</sup>, Paul Vincent Licciardi<sup>c,d</sup>, Patimaporn Wongprompitak<sup>e</sup>,  
Kanjana Srisutthisamphan<sup>f</sup>, Katherine Kradangna Copeland<sup>g</sup>, Kulkanya Chokephaibulkit<sup>b,h#</sup>

departamento de farmacología, Facultad de Medicina del Hospital Siriraj, Universidad de Mahidol, 10700 Tailandia; <sup>b</sup> Instituto Siriraj de Investigación Clínica (SICRES), Universidad de Mahidol, 10700 Tailandia; <sup>c</sup> Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, 3052 Australia; <sup>d</sup> Departamento de Pediatría, Universidad de Melbourne, Parkville, Victoria, 3010 Australia; <sup>e</sup> Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina Del Hospital Siriraj, Universidad de Mahidol, 10700 Tailandia; <sup>f</sup> Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (BIOTEC), Agencia Nacional de Desarrollo Científico (NSTDA), Pathum Thani, 12120 Tailandia; <sup>g</sup> Mahidol University International College, Mahidol University, Salaya, Nakhon Pathom, 73170 Tailandia; <sup>h</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Siriraj Hospital, Mahidol University, 10700 Tailandia

**#Autor para correspondencia:** Kulkanya Chokephaibulkit, MD, Profesor de Pediatría, Departamento de

Pediatría, Facultad de Medicina Del Hospital Siriraj, Universidad de Mahidol, Instituto Siriraj de Investigación Clínica (SICRES), 2 Wanglang Road, Bangkoknoi, Bangkok 10700, Tailandia Tel: (+66) 2-4141899; Fax: (+66) 2-4128243, E-mail: [kulkanya.cho@mahidol.ac.th](mailto:kulkanya.cho@mahidol.ac.th).

**Palabras clave:** Vacuna COVID-19; SARS-CoV-2; Inmunogenicidad; Dosis única; Inmunidad híbrida

Al Editor,

En esta jornada, Westrop *et al.* (2022) demostró que los calendarios de vacunación heterólogas contra la COVID-19 que incluían vacunas de vectores adenovirales y ARNm eran altamente inmunogénicas, y que las respuestas inmunitarias eran más altas entre los adultos previamente infectados en comparación con los adultos sin infección (1). Estos hallazgos fueron consistentes con una serie de estudios que demostraron que los regímenes de vacunas covid-19 de ARNm de dos dosis en individuos previamente infectados con SARS-CoV-2 eran más inmunogénicos. en comparación con la infección natural o la vacunación sola (2-4). Sin embargo, esta evidencia se basó en gran medida en los regímenes de vacunas de ARNm y se realizó antes de la introducción y propagación global de la variante.omicron.

Antes de la aparición de omicron, un estudio retrospectivo en Israel sugirió que una dosis única de BNT162b2 después de la infección natural proporcionó una alta efectividad de la vacuna (82%) contra la reinfección por SARS-CoV-2 en comparación con participantes infectados pero no vacunados; esto fue lo mismo para dos dosis (5). Sin embargo, no quedó claro si la inmunidad natural contra variantes anteriores del SARS-CoV-2 (*es decir*, Wuhan o alfa), seguida de una dosis única de la vacuna COVID-19, fue suficiente para proteger a los pacientes del ómicron. Como no se había descrito la inmunogenicidad de las vacunas vectorizadas adenovirales entre individuos previamente infectados con SARS-CoV-2, investigamos la inmunogenicidad de un dosis única de BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 (ChAdOx1) o CoronaVac contra los delta y omicron variants del SARS-CoV-2 en individuos que se recuperaron de COVID-19.

**Los participantes inscritos dieron su consentimiento informado por escrito, tuvieron  $\geq 18$  años de edad y fueron diagnosticados con COVID-19 entre 6 y 24 semanas antes del reclutamiento del estudio. Los criterios de exclusión incluyeron individuos: con RT-PCR confirmada reinfección por SARS-CoV-2, que recibieron dos dosis de cualquier vacuna COVID-19 registrada antes del diagnóstico de COVID-19, que recibieron tratamiento profiláctico o agentes en investigación contra COVID-19, que tenían antecedentes de hipersensibilidad a la vacuna, que estaban inmunocomprometidos o recibieron agentes inmunosupresores, o que tenían enfermedades subyacentes inestables.** Este estudio aleatorizado se realizó entre mayo y agosto de 2021, cuando las variantes ancestrales D614G y alfa del SARS-CoV-2 circulaban en Tailandia. Los participantes fueron asignados al azar para recibir una dosis única de CoronaVac (Sinovac Life Science), ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) o BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), con muestras de sangre recolectadas antes y 14 días después de la vacunación. Dominio anti-receptivo de unión específico del SARS-CoV-2 IgG (Abbott SARS-CoV-2 IgG II Quant assay), anticuerpos neutralizantes basados en pseudovirus contra variantes delta y omicron, así como células T de memoria específicas del SARS-CoV-2 respuestas contra las proteínas spike y nucleoprotein-membrane protein- marco de lectura abierto (ONM) de la cepa ancestral (IFN- $\gamma$  ELISpot, Mabtech, Suecia) se midieron. Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Siriraj (COA no. Si 546/2021), y su protocolo registrado en el Registro de Ensayos Clínicos de Tailandia (TCTR20210720005).

La IgG anti-RBD y los anticuerpos neutralizantes se informaron como concentración media geométrica (GMC) y títulos medios geométricos (GMT) con intervalos de confianza (IC) del 95 %, respectivamente. Para las comparaciones múltiples, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para datos paramétricos y la prueba wilcoxon Rank Sum para datos no paramétricos para evaluar las diferencias entre los grupos. Se utilizaron pruebas *t* pareadas y no emparejadas para comparar GMC y GMT dentro del grupo y entre grupos, respectivamente, utilizando GraphPad Prism 9 versión 9.2.0

(283) (GraphPad Software, CA, EE. UU.), respectivamente. El análisis de correlación se realizó utilizando el análisis de correlación de Spearman. Otros análisis estadísticos se realizaron utilizando STATA versión 17 (Stata Corp, LP, College Station, TX, USA). Los eventos adversos (EA) y las medidas de resultado secundarias se analizaron descriptivamente.

De los 166 participantes examinados, 23 fueron excluidos del estudio según los criterios antes mencionados, y 29 fueron excluidos del análisis debido a que recibieron dosis de vacunas COVID-19 antes de Infección por SARS-CoV-2. Un total de 114 adultos fueron incluidos en el análisis final (Figura Suplementaria 1), 52 (45,2%) participantes eran hombres, y la mediana de edad (IQR) fue de 38,5 (29-45) años. No hubo diferencias estadísticas en las características basales a intervalos entre el diagnóstico de COVID-19 y la vacunación en los tres grupos de vacunación (Tabla 1).

Una sola dosis de cualquiera de las vacunas del estudio aumentó significativamente la concentración de IGG del SARS-CoV-2 (Figura suplementaria 2) y el título de anticuerpos neutralizantes s (PVNT<sub>50</sub>) contra las variantes delta y omicron (Figura 1A-B) de pre-vacunación. Los grupos BNT162b2 y ChAdOx1 indujeron respuestas de anticuerpos significativamente más altas que el grupo CoronaVac: la media geométrica PVNT<sub>50</sub> (IC del 95%) para BNT162b2,

Los grupos ChAdOx1 y CoronaVac para delta fueron 2.503 (1865, 3359), 1.093 (808,1480) y 340 (228,507); y para el omicron fueron 372 (193.717), 176 (84,8, 364) y 6,9 (2,2, 22,1), respectivamente (Figura 1A-B). Es importante destacar que una dosis única de BNT162b2 o ChAdOx1 pero no CoronaVac indujo PVNT<sub>50</sub> contra delta y omicron a niveles similares a los inducidos por tres dosis de vacunas COVID-19 ( dos dosis primarias de ChAdOx1 más un refuerzo de BNT162b2b ) previamente reportadas en adultos tailandeses sanos que nunca tuvieron infección por SARS-CoV-2 (5) (Figura 1A-B). Una dosis única de CoronaVac produjo niveles similares de PVNT<sub>50</sub> a los siguientes dos series primarias de dosis de BNT162b2 (7) (Figura 1B).

Del mismo modo, las tres vacunas aumentaron significativamente las respuestas de las células T a la proteína espiga (Figura 1C), mientras que solo coronaVac aumentó significativamente las respuestas de las células T

a las proteínas NMO (Figura 1D). Tanto BNT162b2 como ChAdOx1 indujeron respuestas de células T significativamente más altas que CoronaVac. Hubo una fuerte correlación entre la IgG del SARS-CoV-2 y las respuestas de las células T específicas de pico (Figura suplementaria 3).

**Nuestros resultados sugirieron que entre los individuos que estaban previamente infectados con SARS-CoV-2 (cepa ancestral, con mutación D614G y cepa alfa), una dosis única de BNT162b2 o ChAdOx1, pero no CoronaVac, puede proporcionar una protección similar contra las variantes delta y ómicron que las personas vacunadas con tres dosis de vacunas COVID-19.** Estos hallazgos son particularmente relevantes para los países donde ha habido un acceso limitado a vacunas como BNT162b2 y ChAdOx1 pero tienen un alto nivel de inmunidad natural. al SARS-CoV-2. **Las limitaciones del estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra y la generalización de nuestros hallazgos a otras vacunas COVID-19 y la infección previa con otras variantes del SARS-CoV2.**

**Agradecimientos:** Agradecemos el apoyo del Dr. Anan Jongkaewwattana, Centro Nacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (BIOTEC), Agencia Nacional de Desarrollo Científico (NSTDA).

**Declaración de intereses contrapuestos:** Los autores declaran que no hay intereses concurrentes.

**Financiamiento:** Este trabajo fue apoyado por el Fondo de Investigación de la Facultad, el Hospital Siriraj de la Facultad de Medicina (número de subvención: R016436005); y la Autoridad del Petróleo de Tailandia.

## Referencias

1. Westrop SJ, Whitaker HJ, Powell AA, Power L, Whillock C, Campbell H, et al. Datos del mundo real sobre las respuestas inmunes después del calendario de vacunación heteróloga contra la COVID-19 con vacunas de Pfizer y AstraZeneca en Inglaterra. *J Infect.* 2022;84(5):692-700.
2. Hall V, Foulkes S, Insalata F, Kirwan P, Saei A, Atti A, et al. Protección contra el SARS-CoV-2 tras la vacunación contra el Covid-19 y la infección previa. *N Engl J Med.* 2022;386(13):1207-20.

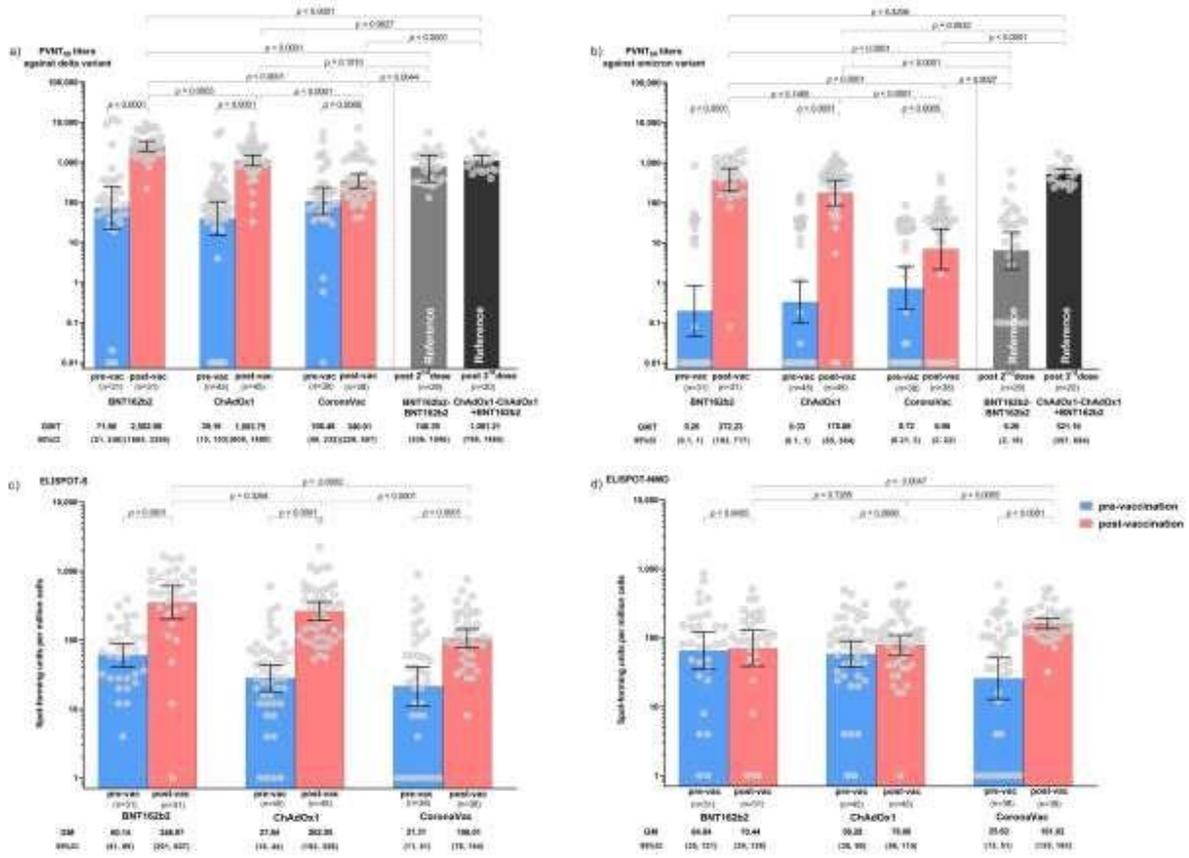
3. Nordstrom P, Ballin M, Nordstrom A. Riesgo de reinfección por SARS-CoV-2 y COVID-19 hospitalización en individuos con inmunidad natural e hybrid: un estudio retrospectivo de cohorte de población total en Suecia. *Lancet Infect Dis*. Año 2022.
4. Bates TA, McBride SK, Leier HC, Guzmán G, Lyski ZL, Schoen D, et al. La vacunación antes o después de la infección por SARS-CoV-2 conduce a una respuesta humoral robusta y a un cuerpo que neutraliza eficazmente las variantes. *Sci Immunol*. 2022;7(68):eabn8014.
5. Nasikarn Angkasekwinai SN, Jaturong Sewatanon, Supaporn Phumiamorn, Kasama Sukapirom, Sansnee Senawong, Surakameth Mahasirimongkol, Zheng Quan Toh, Pinklow Umrod, Thitiporn Somporn, Supaporn Chumpol, Kanokphon Ritthitham, Yuparat Jantraphakorn, Kanjana Srisutthisamphan, Kulkanya Chokephaibulkit. La inmunogenicidad frente a variantes de preocupación y reactogenicidad de cuatro vacunas de refuerzo contra la COVID-19 tras las series primarias CoronaVac o ChAdOx1 nCoV-19 . Año 2022.

**Tabla 1.** Características basales de los participantes sin vacunación inscritos por tipo de vacunas.

Características de referencia	Tipo de vacunas tras la detección del SARS-CoV-2				
	Total	BNT162b2	ChAdOx1	CoronaVac	Valor de P
Número de participantes, n (%)	114	31 (27.2)	45 (39.5)	38 (33.3)	
Hombres, n (%)	52	14 (45.2)	19 (42.2)	19 (50.0)	0.78
Edad mediana (IQR)	38.5 (29, 45)	37 (28, 44)	39 (29, 48)	39 (29, 45)	0.90
Índice de masa corporal mediana (IQR)	24.40 (21.0, 27.4)	23.3 (20.3, 26.4)	24.5 (21.8, 27.4)	25.4 (21.1, 28.6)	0.17
Días desde el diagnóstico hasta la inscripción, mediana (IQR)	85 (61, 119)	67 (54, 126)	111(61, 120)	88 (62, 114)	0.20

**Leyendas de figuras**

Figura 1. A) Títulos de neutralización contra variante delta determinados mediante el ensayo de neutralización de pseudovirus. B) Títulos de neutralización contra la variante omicron determinada mediante el ensayo de neutralización de pseudovirus. C)  $\text{IfN-}\gamma$  las respuestas de las células T contra la proteína espiga de la cepa ancestral determinada mediante el ensayo ELISpot. D) Respuestas de células T  $\gamma$  IFN contra la proteína NMO de cepa ancestral determinada mediante el ensayo ELISpot. ELISpot indica inmunospot ligado a enzimas;  $\text{PVNT}_{50}$ , reducción del 50% de la infectividad; IFN: interferón; SFU: unidad formadora de manchas; pre-vac, pre-vacunación; post-vac, post-vacunación. En los paneles A y B, los datos se presentaron como títulos de media geométrica con un intervalo de confianza del 95%. Los títulos de  $\text{PVNT}_{50}$  emparejados antes y después de la vacunación se transformaron en logarítmicamente y se compararon utilizando la prueba t de Student emparejada. Los títulos de  $\text{PVNT}_{50}$  entre grupos de vacunas se transformaron en logarítmicamente y se compararon utilizando la prueba t de Student no emparejada. En los paneles C y D, los datos se presentaron como SFU media geométrica con un intervalo confidencial del 95%. La SFU emparejada antes y después de la vacunación se transformó en logarítmicamente y se comparó utilizando la prueba t de Student emparejada. La SFU entre los grupos de vacunas se transformó en logarítmica y se comparó utilizando la prueba t de Student no emparejada. La barra de referencia en el panel A y B fueron los resultados de los estudios realizados en el mismo contexto que este estudio (6,7).



Journal Pre-proof