

Recomanacions del GCMSC en referència a la vacunació de persones amb evidència de infecció prèvia per SARS-CoV-2 (infecció clínica i/o asimptomàtica).

Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment Científic de la COVID-19 (GCMSC)

Julià Blanco, Silvia de Sanjosé, Josep M Miró, Quique Bassat, Magda Campins, Robert Guerri, Carles Brotons, Juana Díez, Mireia Sans, Olga Rubio, Adelaida Sarukhan. Amb el suport d'Antoni Plasència i Josep M Antó.

Recomanacions

1. Durant la **fase inicial** de l'estratègia de vacunació (mentre hi hagin dosis limitades de vacunes) es recomana **no considerar com a grup prioritari a les persones amb infecció prèvia documentada per SARS-CoV-2**.
2. Un cop desaparegui la limitació de disponibilitat en el nombre de vacunes, es recomana que aquestes persones tornin a ser elegibles per la vacunació. Si la vacuna escollida és una vacuna de les que requereixen dues dosis, es **recomanarà vacunar aquestes persones amb una sola dosi de vacuna, mínim sis mesos després de la infecció documentada**.
3. **No es recomana, en aquests moments, fer tests serològics previs a la vacunació general de la població.**

1. Hem de prioritzar la vacunació de les persones amb infecció per SARS-CoV-2 documentada?

Els criteris per definir la distribució de vacunes entre els diferents grups de població han de basar-se en el coneixement científic existent. En el cas de les persones amb infecció per SARS-CoV-2 i/o COVID-19 previ, la informació és encara limitada, ja que **tots els estudis clínics de fase III de les vacunes aprovades han estat realitzats en una població no infectada**.

- Pfizer/Biontech (NCT04368728) **exclou** totes les persones amb diagnòs de COVID-19 be sigui per dades microbiològiques o sospita clínica (Polack *et al.* 2020).
- Moderna (NCT04470427) **exclou** els participants amb història documentada d'infecció per SARS-CoV-2 (Baden *et al.* 2020).
- Astra Zeneca (NCT04516746) **exclou** els individus amb una història de COVID-19 confirmada al laboratori, excepte per un petit subgrup (Voysey *et al.* 2021).

Per tant, no hi ha dades científiques sòlides que validin la vacunació de la població ja infectada, i la conclusió lògica es que no s'hauria de recomanar. El risc d'aquesta recomanació sembla assumible donat que podem considerar que la majoria de les persones que han passat la COVID-19 estan protegides contra una nova infecció, al menys durant els 6 mesos posteriors a la infecció.

Un estudi epidemiològic recent on van participar **12 364 treballadors sanitaris** amb una edat mitjana de 38 anys quantifica aquesta protecció en sis mesos. La presència d'anticossos s'associa amb una protecció del 83% contra la infecció activa per SARS-CoV-2 (positivitat de la PCR durant el període d'estudi), confirmant l'existència d'immunitat protectora a nivells comparables als obtinguts per les vacunes aprovades (Mahase, 2021).

De manera consistent amb les dades epidemiològiques, diferents estudis confirmen la duració de les respostes d'anticossos neutralitzants com a mínim sis mesos després de la infecció. Aquests anticossos mostren una ràpida aparició, una caiguda posterior i una estabilització tres mesos després de la infecció, amb vides mitjanes de més d'un any a partir d'aquest punt, el que suggereix que la immunitat podria ser de llarga durada. Tanmateix, els títols d'anticossos neutralitzants són elevats en individus amb infecció greu, però una part dels individus asimptomàtics o amb simptomatologia lleu mostren nivells baixos o indetectables després de sis mesos d'infecció (Pradenas *et al.* 2021).

Recomanació: Tot i que és desitjable més evidència en diferents cohorts, aquestes dades recolzen la reiterada recomanació que les persones amb infecció documentada de COVID en el passat no s'haurien de prioritzar durant les campanyes de vacunació (Sanjosé *et al.* 2020).

2. Haurem de vacunar les persones que han passat la COVID-19?

La manca d'informació sobre la duració de la immunitat produïda per la infecció natural més enllà dels **sis mesos post-infecció** i les dades comparatives amb la immunitat assolida per vacunació, la qual és en general superior a la induïda per la infecció natural, suggereixen que seria convenient vacunar les persones infectades. Però aquesta vacunació requeriria només una dosi única de vacuna (en aquelles vacunes on normalment es necessiten dues dosis), que seria suficient per garantir un nivell d'immunitat òptim.

- Com s'ha comentat anteriorment, la immunitat natural contra la infecció dura al menys sis mesos, tot i que pot ser feble en casos lleus/asimptomàtics. Un reforç immunitari seria convenient en aquest casos (que representen un 90% del total).
- Els nivells d'anticossos neutralitzants generats per la vacunació són en general unes cinc vegades superiors als generats per la infecció natural, argumentant a favor de la vacunació per optimitzar la resposta.

- Diferents estudis independents han suggerit que una sola dosi de vacuna és suficient per generar nivell d'immunitat en pacients amb COVID-19 prèvia que serien superiors als assolits per dues dosis de vacuna en individus no infectats:
 - o Krammer *et al* descriuen major reactogenicitat i immunogenicitat en una cohort de 231 individus (Krammer *et al.* 2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.29.21250653v1.full.pdf>
 - o Saadat *et al* descriuen la immunogenicitat d'una sola dosi en una cohort de 107 individus (Saadat *et al.* 2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v2.full.pdf>
 - o Stamatatos *et al* confirmen aquestes dades i les fan extensives a noves variants en un grup de 10 individus (Stamatatos *et al.* 2021).
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.21251182v1.full.pdf>
 - o A Europa, França ha sigut el primer país en recomanar una dosi única de vacuna per a les persones que han tingut 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

Recomanació: Una sola dosi de vacuna després de sis mesos d'infecció documentada (un cop la resposta immune està estabilitzada) semblaria doncs la pauta òptima per les persones amb infecció per SARS-CoV-2 i/o COVID-19 documentada. Estudis específics en aquesta població son absolutament necessaris per definir la pauta òptima.

3. És necessari testar la població abans de la vacunació?

Una conseqüència directa d'aquestes recomanacions és la potencial necessitat de testar serològicament la població abans de les campanyes massives de vacunació. Els factors a tenir en compte serien:

- La població amb infecció greu que presenta una elevada immunitat està completament identificada i s'inclouria en la vacunació amb dosi única esmentada anteriorment.
- La població amb infecció asimptomàtica/lleu que desconeix el seu serostatus presenta nivells més baixos d'immunitat protectora.
- El cribratge serològic massiu no seria cost efectiu, incrementaria costos i retardaria el procés de vacunació, i no existeix fins a la data un valor llindar de protecció o una correlació clara entre nivell d'anticossos i certesa de protecció.
- La resposta immune protectora no depèn únicament dels anticossos, donat que la resposta cel·lular també juga un paper important.

Recomanació: En principi no seria recomanable el cribratge sistemàtic.

Referències

- 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).