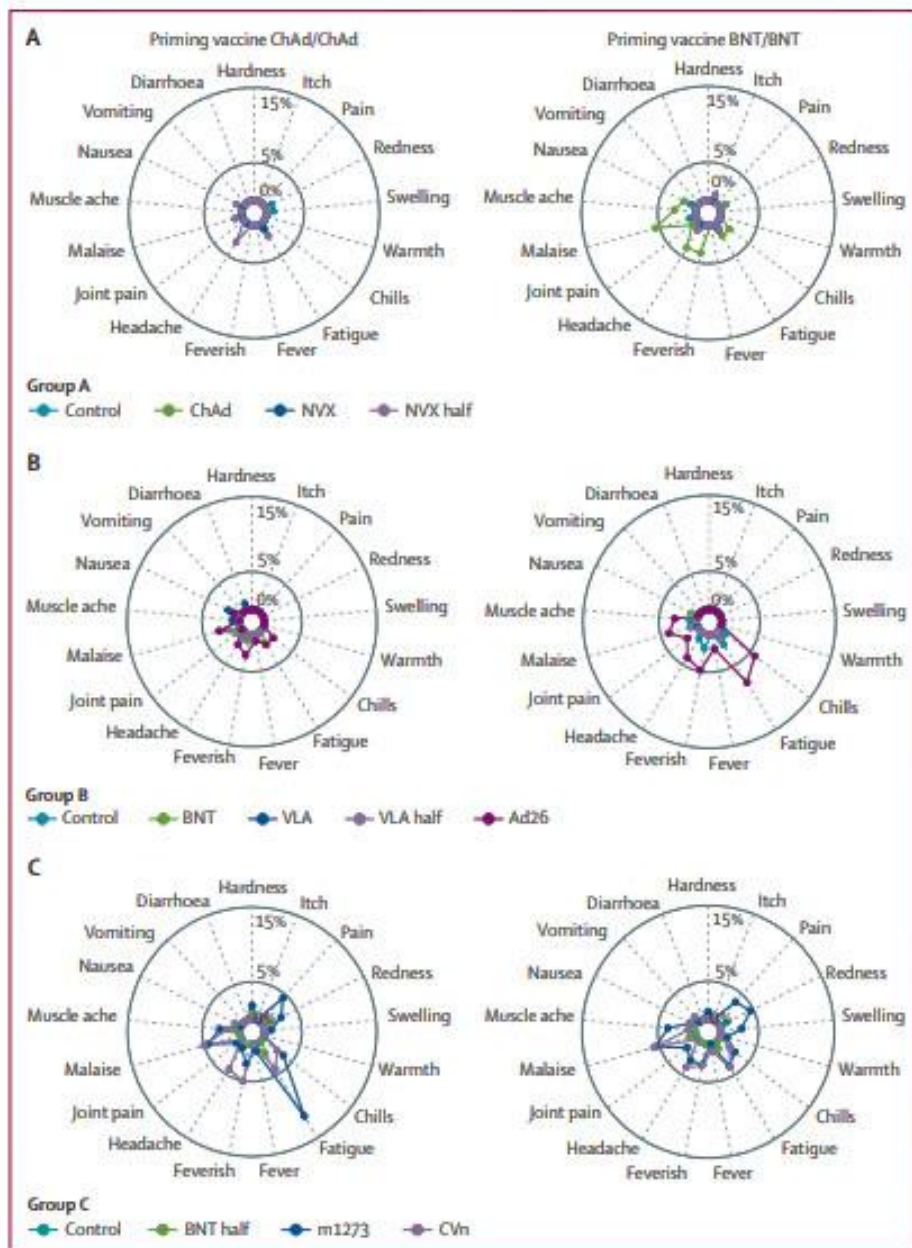


## La tercera dosis de la vacuna anti-COVID-19: cuál y a qué dosis



**Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial**

Munro A P S, Janani L, Cornelius V, Aley P K, Babbage G, Baxter D, et al.

The Lancet. 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3).

**Antecedentes:** la eficacia y seguridad de las vacunas anti-COVID ha sido demostrada en diferentes ensayos clínicos. Se ha notificado una pérdida de su eficacia en el tiempo, estando en discusión si esta pérdida es debida a la caída de la respuesta humoral o, como plantean otros autores, al surgimiento de variantes más transmisibles y agresivas como pudiera ser la variante Delta<sup>1</sup>. Por ello se planteó utilizar una tercera dosis para reforzar la inmunidad y la protección alcanzada con la vacunación inicialmente planteada en un intento de soslayar la pérdida de eficacia de las mismas.

**Objetivo:** investigar la reactogenicidad y la inmunogenicidad del empleo de 7 vacunas anti-COVID diferentes utilizadas como 3ª dosis (dosis de recuerdo) en sujetos que previamente habían sido vacunados con dos dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca: ChAd/ChAd) o BNT162b2 (Pfizer-BioNTech: BNT/BNT).

**Material y método:** estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, en fase 2, en el que los participantes (>30 años de edad) recibieron una 3ª dosis de recuerdo de una de 7 vacunas anti-COVID diferentes. El estudio se realizó en el Reino Unido por lo que los participantes incluidos estaban previamente vacunados con 2 dosis de ChAd (ChAd/ChAd) o de BNT (BNT/BNT).

	Mechanism of action	Administration
ChAdOx1-nCov19 (ChAd; AZD1222, AstraZeneca)	Replication-deficient chimpanzee adenovirus vectored vaccine, expressing the SARS-CoV-2 spike surface glycoprotein	5 × 10 <sup>12</sup> viral particles per 0.5 mL via intramuscular injection
NVX-CoV2373 (NVX; Novavax)	Nanoparticle vaccine containing purified spike glycoprotein	5 µg with Matrix-M1 50 µg adjuvant in 0.5 mL via intramuscular injection
NVX-CoV2373 (NVX half; Novavax)	Nanoparticle vaccine containing purified spike glycoprotein	2.5 µg with Matrix-M1 25 µg adjuvant in 0.25 mL via intramuscular injection
BNT162b2 (BNT; Pfizer-BioNTech)	mRNA vaccine encoding SARS-CoV-2 spike glycoprotein	30 µg in 0.3 mL via intramuscular injection
BNT162b2 (BNT half; Pfizer-BioNTech)	mRNA vaccine encoding SARS-CoV-2 spike glycoprotein	15 µg in 0.15 mL via intramuscular injection
VLA2001 (VLA; Valneva)	Whole, inactivated SARS-CoV-2 virus	33 antigen units with 1 mg CpG adjuvant in 0.5 mL via intramuscular injection
VLA2001 (VLA half; Valneva)	Whole, inactivated SARS-CoV-2 virus	16.5 antigen units with 0.5 mg CpG adjuvant in 0.25 mL via intramuscular injection
Ad26.COV2.5 (Ad26; Janssen)	Replication-deficient adenovirus vector vaccine constructed to encode a full-length spike protein	5 × 10 <sup>12</sup> viral particles per mL in 0.5 mL via intramuscular injection
mRNA1273 (m1273; Moderna)	mRNA vaccine encoding SARS-CoV-2 spike glycoprotein	100 µg administered via 0.5 mL via intramuscular injection
CVnCoV (CVn; Curevac), withdrawn from further clinical development October, 2021 <sup>23</sup>	mRNA vaccine encoding SARS-CoV-2 spike glycoprotein	12 µg administered via 0.6 mL via intramuscular injection
MenACWY (Pfizer) control	Quadrivalent meningococcal conjugate vaccine	0.5 mL via intramuscular injection

Table 1: Vaccines used in COV-BOOST trial

<sup>1</sup> Rosenberg E S, Dorabawila V, Easton D, Bauer U E, Kumar J, Hoen R, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness in New York State. N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116063.

**Resultados:**

- Todas las vacunas empleadas como 3ª dosis provocaron un incremento significativo de IgG anti espícula a los 28 días de su administración, tanto en los inicialmente vacunados con ChAd/ChAd como con BNT/BNT.
- Los niveles (GMRs) de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus original (silvestre) eran consistentes con los de la IgG anti espícula.
- Todas las vacunas estudiadas como 3ª dosis, excepto la ChAd, VLA y la VLA a mitad de dosis, indujeron una respuesta celular significativa por células T en los inicialmente vacunados con ChAd/ChAd.
- La respuesta celular observada alcanzó niveles significativos (GMR) cuando se reforzó con ChAd a los previamente vacunados con BNT/BNT, pero no cuando se reforzó con ChAd a los inicialmente vacunados con BNT/BNT.
- Basalmente se observaron niveles mayores de IgG anti espícula en los participantes que habían recibido previamente BNT/BNT en comparación a los que habían recibido ChAd/ChAd.
- Se observó un incremento progresivo de IgG anti espícula entre el día 7 y el 28 tras administrar la dosis de refuerzo con todas las vacunas ensayadas tanto en los previamente vacunados ChAd/ChAd como BNT/BNT, excepción hecha del refuerzo con ChAd en los previamente vacunados ChAd/ChAd.
- Todas las vacunas que incrementaron la respuesta celular alcanzaron el cenit al día 14 tras la administración de la dosis de refuerzo.
- Los anticuerpos Pseudoneutralizantes (NT50) estaban reducidos para la variante Delta en comparación la variante original (silvestre) independientemente de la vacuna utilizada como refuerzo tanto en los inicialmente vacunados con ChAd/ChAd como en BNT/BNT.
- La respuesta celular (células T) contra la variante Delta fue similar a la ocasionada frente a la variante original (silvestre).
- La inmunidad protectora cruzada fue similar en todas las vacunas a pesar de pequeñas variaciones en la disminución de los niveles de anticuerpos.
- Los hallazgos reseñables en función de la edad de los participantes (<70 o ≥ 70 años) fueron:
  - Mayores niveles de IgG anti espícula previo a la dosis de refuerzo en los de < 70 años con niveles similares en la respuesta celular independientemente del grupo de edad entre los vacunados inicialmente ChAd/ChAd.
  - A los 28 días tras la 3ª dosis, el refuerzo de la respuesta humoral y celular eran similares en ambos grupos de edad independientemente de la vacuna utilizada como refuerzo.
- Los pacientes seropositivos tenían basalmente (antes de la 3ª dosis) una respuesta humoral y celular mayor que los seronegativos, tanto entre los previamente vacunados con ChAd/ChAd como BNT/BNT.
- Aunque la inmunogenicidad generada por la 3ª dosis seguía siendo mayor entre los basalmente seropositivos, la diferencia de la respuesta humoral y celular se redujo tras la 3ª dosis entre los seropositivos y los seronegativos.

Prime with ChAd/ChAd					Prime with BNT/BNT					
	Control (n=93)	BNT (n=95)	VLA (n=95)	VLA half (n=107)	Ad26 (n=101)	Control (n=97)	BNT (n=96)	VLA (n=99)	VLA half (n=98)	Ad26 (n=89)
<b>SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL</b>										
GMC*	763 (630-924; n=91)	20517 (17118-23757; n=93)	1835 (1514-2224; n=93)	1430 (1198-1707; n=103)	5517 (4647-6548; n=98)	3197 (2714-3767; n=94)	27242 (24148-30731; n=96)	4204 (3640-4856; n=98)	3721 (3200-4326; n=98)	17079 (14488-20133; n=87)
GMR†	Ref	24.48 (19.5-30.79)	2.20 (1.75-2.77)	1.81 (1.45-2.27)	5.84 (4.65-7.33)	Ref	8.11 (6.59-9.99)	1.31 (1.07-1.62)	1.25 (1.01-1.54)	5.63 (4.55-6.97)
<b>Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT<sub>50</sub></b>										
GMT*	69.6 (57.2-84.6; n=91)	1621 (1314-1998; n=93)	202 (166-247; n=89)	147 (124-174; n=95)	563 (454-698; n=95)	205 (167-253; n=93)	1789 (1520-2107; n=95)	289 (244-342; n=91)	234 (200-272; n=87)	1441 (1188-1749; n=75)
GMR†	Ref	21.58 (16.93-27.51)	2.68 (2.10-3.43)	2.01 (1.57-2.55)	6.85 (5.37-8.73)	Ref	8.35 (6.88-10.14)	1.38 (1.14-1.68)	1.22 (1.00-1.49)	7.84 (6.37-9.64)
<b>Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT<sub>50</sub></b>										
GMT*	20.4 (16.4-25.5; n=91)	315 (254-391; n=93)	35.2 (28.4-43.7; n=89)	31.1 (25.6-37.7; n=95)	125 (99-159; n=90)	56.5 (43.6-73.3; n=92)	392 (320-479; n=95)	67.1 (55.4-81.2; n=94)	54.7 (45.1-66.4; n=92)	418 (330-530; n=78)
GMR†	Ref	14.43 (10.97-18.98)	1.65 (1.25-2.17)	1.50 (1.14-1.96)	5.33 (4.04-7.03)	Ref	6.60 (5.10-8.53)	1.19 (0.92-1.54)	1.02 (0.79-1.32)	8.02 (6.12-10.50)
<b>Live virus neutralising antibody, normalised NT<sub>50</sub></b>										
GMT*	174 (139-218; n=30)	4899 (3955-6069; n=38)	354 (215-584; n=21)	301 (212-427; n=25)	1053 (691-1605; n=23)	756 (568-1007; n=34)	4603 (3685-5749; n=36)	836 (580-1207; n=20)	555 (407-756; n=23)	3535 (2459-5080; n=19)
GMR†	Ref	25.61 (18.07-36.31)	2.04 (1.37-3.05)	1.81 (1.23-2.65)	5.97 (4.03-8.84)	Ref	5.79 (4.25-7.90)	1.42 (0.98-2.06)	0.93 (0.65-1.33)	5.36 (3.67-7.83)
<b>Cellular response (wild-type), spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells</b>										
GM*	42.6 (30.9-58.8; n=49)	115.5 (83.7-163.3; n=50)	52.2 (36.3-75; n=47)	55.5 (40.4-76.3; n=53)	106.0 (80.1-140.4; n=53)	29.4 (21.0-41.2; n=50)	83.8 (65.4-107.2; n=49)	33.5 (24.7-45.4; n=51)	38.1 (26.1-55.5; n=51)	111.0 (71.8-171.6; n=43)
GMR†	Ref	3.15 (2.08-4.76)	1.39 (0.92-2.11)	1.40 (0.93-2.11)	2.74 (1.82-4.12)	Ref	2.65 (1.78-3.95)	1.04 (0.69-1.55)	1.12 (0.75-1.66)	2.93 (1.93-4.44)
<b>Cellular response (delta), spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells</b>										
GM*	42.2 (30.5-58.3; n=49)	123.2 (83.7-163.3; n=50)	52.8 (36.9-75.6; n=47)	54.7 (41.5-72.0; n=53)	102.1 (74.4-140.2; n=53)	28.2 (19.9-39.9; n=50)	82.1 (65.7-102.7; n=49)	29.6 (20.9-42.0; n=51)	39.2 (27.2-56.6; n=51)	121.5 (78.9-187.0; n=43)
GMR†	Ref	3.23 (2.15-4.86)	1.40 (0.93-2.12)	1.39 (0.93-2.08)	2.67 (1.79-4.00)	Ref	2.71 (1.78-4.13)	0.96 (0.63-1.47)	1.22 (0.80-1.85)	3.29 (2.12-5.11)
<b>Cellular response (beta), spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells</b>										
GM*	47.6 (35.2-64.4; n=49)	120.5 (88.0-165.0; n=50)	52.6 (36.3-76.3; n=47)	56.8 (41.0-78.7; n=53)	99.9 (72.6-137.6; n=53)	27.6 (19.9-38.5; n=50)	85.2 (69.8-103.9; n=49)	31.1 (22.5-42.9; n=51)	40.3 (28.1-57.7; n=51)	118.6 (78.3-179.7; n=43)
GMR†	Ref	2.88 (1.89-4.38)	1.25 (0.82-1.90)	1.28 (0.85-1.94)	2.30 (1.52-3.48)	Ref	2.86 (1.92-4.28)	1.05 (0.70-1.56)	1.27 (0.85-1.89)	3.36 (2.21-5.10)

Prime with ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT				
	Control (n=102)	BNT half (n=105)	m1273 (n=98)	CVn (n=105)	Control (n=100)	BNT half (n=94)	m1273 (n=92)	CVn (n=94)
<b>SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL</b>								
GMC*	852 (697-1041; n=101)	16045 (13449-19143; n=103)	31111 (26363-36714; n=97)	3996 (3397-4700; n=103)	3029 (2556-3589; n=98)	23082 (19971-26678; n=92)	33768 (27816-40993; n=91)	7613 (6515-8897; n=91)
GMR†	Ref	16.80 (12.97-21.76)	32.30 (24.84-42.01)	5.05 (3.90-6.54)	Ref	6.78 (5.51-8.35)	11.49 (9.36-14.12)	2.30 (1.87-2.83)
<b>Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT<sub>50</sub></b>								
GMT*	80.4 (65.6-98.5; n=101)	1344 (1131-1596; n=103)	2368 (2054-2730; n=97)	373 (310-448; n=99)	175 (144-212; n=98)	1339 (1123-1596; n=92)	2019 (1621-2513; n=91)	487 (411-577; n=91)
GMR†	Ref	15.14 (12.32-18.60)	26.98 (21.88-33.26)	5.06 (4.11-6.23)	Ref	6.91 (5.70-8.37)	12.04 (9.95-14.58)	2.57 (2.13-3.12)
<b>Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT<sub>50</sub></b>								
GMT*	18.6 (14.7-23.5; n=101)	321.3 (262.4-393.5; n=103)	559.7 (441.3-709.9; n=96)	64.5 (54.2-76.7; n=93)	41.6 (33.7-51.4; n=98)	352.6 (286.7-433.6; n=91)	508.7 (408.6-633.4; n=91)	119.1 (96.1-147.5; n=89)
GMR†	Ref	15.71 (12.09-20.41)	27.17 (20.81-35.47)	3.76 (2.87-4.91)	Ref	7.39 (5.88-9.29)	12.58 (10.03-15.77)	2.59 (2.07-3.26)
<b>Live virus neutralising antibody, normalised NT<sub>50</sub></b>								
GMT*	152 (106-218; n=38)	2501 (1978-3163; n=40)	5421 (4248-6918; n=24)	774 (485-1235; n=20)	469 (332-664; n=37)	3263 (2601-4093; n=37)	5354 (4195-6833; n=23)	1960 (1199-3205; n=18)
GMR†	Ref	12.93 (9.51-17.57)	28.26 (19.66-40.63)	5.00 (3.42-7.32)	Ref	5.18 (3.72-7.21)	9.32 (6.37-13.66)	3.26 (2.15-4.95)
<b>Cellular response (wild-type), spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells</b>								
GM*	39.5 (27.8-56.2; n=50)	135.9 (99.1-186.2; n=53)	148.9 (103.6-213.9; n=44)	47.8 (34.4-66.3; n=50)	22.0 (14.9-32.4; n=47)	78.4 (55.1-111.5; n=44)	112.0 (72.8-172.3; n=44)	46.7 (32.5-67; n=45)
GMR†	Ref	3.31 (2.22-4.93)	3.59 (2.36-5.45)	1.51 (1.01-2.27)	Ref	3.01 (1.98-4.57)	4.66 (3.07-7.08)	2.10 (1.38-3.18)
<b>Cellular response (delta), spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells</b>								
GM*	35.2 (24.6-50.4; n=50)	139.1 (104.1-185.9; n=53)	152.1 (109.3-211.7; n=44)	45.5 (33.0-62.8; n=50)	25.9 (17.6-38.1; n=47)	93.0 (68.0-127.1; n=44)	118.3 (79.8-175.4; n=44)	52.2 (37.0-73.6; n=45)
GMR†	Ref	3.91 (2.62-5.83)	4.25 (2.79-6.47)	1.67 (1.11-2.51)	Ref	3.04 (2.01-4.58)	4.14 (2.75-6.23)	1.90 (1.27-2.86)
<b>Cellular response (beta), spot forming cells per 10<sup>6</sup> peripheral blood mononuclear cells</b>								
GM*	41.1 (28.3-59.7; n=50)	127.5 (91.4-178.0; n=53)	128.9 (85.2-195.2; n=44)	38.3 (26.0-56.4; n=50)	25.8 (17.6-37.7; n=47)	80.9 (56.0-116.9; n=44)	102.4 (64.7-162.0; n=44)	42.2 (28.9-61.5; n=45)
GMR†	Ref	2.94 (1.82-4.76)	3.10 (1.87-5.14)	1.17 (0.71-1.91)	Ref	2.62 (1.65-4.17)	3.57 (2.25-5.67)	1.61 (1.02-2.55)

### A destacar:

- La reactogenicidad provocada por las vacunas empleadas como 3ª dosis fue aceptable.
- Buena correlación de todas las vacunas entre la variante original (silvestre) y la Delta en el ensayo de pseudoneutralización (NT50).



- La inmunogenicidad conseguida con la 3ª dosis, sea homologa o heterologa, consigue un refuerzo superior al de los controles, excepción hecha de la vacuna VLA (Valneva) que no alcanzó los criterios mínimos predefinidos cuando se administró como 3ª dosis tras la vacunación BNT/BNT.
- Todas las vacunas que consiguieron reforzar la protección lo hicieron independientemente de la edad de los participantes.
- Algunos aspectos aún están pendientes de dilucidar en relación con la protección alcanzada por las vacunas:
  - no está completamente establecida la correlación entre los niveles de IgG anti espícula alcanzados y la protección lograda
  - papel exacto, aunque sin duda importante, de la inmunidad celular alcanzada con las vacunas en la protección de la COVID-19.
  - el intervalo idóneo entre las diferentes dosis de la vacuna, apoyando los datos disponibles el mayor beneficio al alargar esos intervalos especialmente al frente a la variante Delta<sup>2,3</sup>.
  - es necesario seguir valorando el mantenimiento, o no, de la inmunidad conseguida con la dosis de refuerzo más allá de los 28 días analizados (3, 6 o 12 meses) y establecer la necesidad de nuevas dosis de refuerzo.
- Recientemente se han publicado datos obtenidos en Israel en relación con la 3ª dosis de la vacuna BNT162b2 tras 6 meses tras la vacunación BNT/BNT, mostrando una eficacia de la 3ª dosis del 89,1% respecto a los que solo recibieron 2 dosis de la vacuna<sup>4</sup>.
- En el presente estudio, la dosis empleada como 3ª dosis de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) es la de 100 mcg/mL, mientras que en la práctica clínica habitual cuando es utilizada como dosis de refuerzo se emplea a la dosis de 50 mcg, dosis que ha mostrado multiplicar los niveles de anticuerpos neutralizantes 1,8 veces respecto a los que se habían alcanzado a los 28 días tras la administración de la 2ª dosis de la vacuna mRNA-1273<sup>5</sup>.

**Etiquetas:** COVID-19; Vacunas; tercera dosis.

---

<sup>2</sup> Grunau B, Goldfarb D M, Asamoah-Boaheng M, Golding P L, Kirkham T L, Demers P A, et al. Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals. JAMA. 2021. doi:10.1001/jama.2021.21921.

<sup>3</sup> Voysey M, Costa Clemens S A, Madhi S A, Weckx L Y, Folegatti P M, Aley P K, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet 2021; 397: 881–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3).

<sup>4</sup> Saciuk Y, Kertes J, Stein N S, and Zohar A E. Effectiveness of a Third Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine. The Journal of Infectious Diseases. 2021. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab556>.

<sup>5</sup> FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS) EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE MODERNA COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/144637/download>.