

Respuesta inmunológica a la vacunación y riesgo de COVID-19 en adultos con neoplasias hematológicas

Immunological response to vaccination and risk of COVID-19 in adults with hematological malignancies

Jorge Alberto Cortés¹, Laura Cristina Nocua-Báez¹, Cándida Díaz-Brochero¹ y Sonia Isabel Cuervo Maldonado¹

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Sede Central, Bogotá, Colombia.

Jorge Alberto Cortes declara un grant de investigación de Pfizer para uso de antimicrobianos.

Proyecto financiado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, código Hermes 56462 (quipú: 202010034613).

Recibido: 4 de noviembre de 2022 / Aceptado: 17 de abril de 2022

Resumen

Los pacientes con malignidades hematológicas tienen un riesgo más alto de hospitalización, admisión a cuidado crítico y muerte cuando contraen COVID-19. En este grupo se ha propuesto la vacunación y los refuerzos para disminuir el riesgo de complicaciones. Sin embargo, es posible ver una pobre respuesta humoral y celular a las vacunas. En esta revisión se presenta la evidencia sobre la respuesta a la vacunación, poniendo de presente algunas patologías y tratamientos que pueden disminuirla de forma significativa. Los pacientes con neoplasias hematológicas se deben considerar en riesgo de complicaciones, incluso después de haber sido vacunados de forma completa y haber recibido los refuerzos. Se debe mantener la vigilancia de forma estrecha después de haber sido vacunados y evaluar la posibilidad de otras estrategias (medicamentos, anticuerpos monoclonales) para la prevención o el manejo de COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; neoplasias hematológicas; vacunación; inmunosupresión.

Abstract

Patients with hematological malignancies have a higher risk of hospital admission, critical care and death when they suffer from COVID-19. In this group of patients, vaccination and boosters have been proposed to mitigate the risk of complications. However, it is possible to observe a diminished rate of humoral and cellular response. In this review, evidence is shown about the response to COVID-19 vaccination, considering some specific pathologies and treatments that can affect such response in a significant account. Patients with malignant neoplasm must be considered at risk of COVID-19 complications, even after a complete vaccine schedule and boosters. Surveillance must be maintained after vaccination over these patients and other strategies must be considered (drugs, monoclonal antibodies) for prevention and management of COVID-19.

Keywords: COVID-19; hematologic neoplasms; vaccination; immunosuppression therapy.

Introducción

Poco tiempo después de la declaración del COVID-19 como una pandemia, se identificaron grupos de mayor riesgo de complicaciones y por supuesto, de mortalidad¹. En estos grupos de riesgo, se incluyó a los pacientes inmunosuprimidos, y especialmente a aquellos con cáncer y terapias inmunosupresoras activas. Para ellos, la vacunación se convirtió en una oportunidad de disminuir el riesgo

de complicaciones y mejorar sus patologías de base. Sin embargo, la complejidad de las distintas enfermedades agrupadas (leucemias y linfomas de diversos tipos, entre muchos otros), la diversidad, tanto en el tipo de quimioterapia, componentes y respuesta inmunosupresora, resultó en grupos de pacientes muy diversos con respuestas variables a la vacunación, usualmente disminuidas, así como pacientes con esquemas incompletos.

En el siguiente documento se revisan brevemente las vacunas y la

Correspondencia a:

Jorge Alberto Cortés
jacortesl@unal.edu.co

respuesta a dichas vacunas entre pacientes con neoplasias hematológicas, con el fin de orientar la gestión del riesgo de complicaciones en quienes padecen este tipo de enfermedades y COVID-19, y dar espacio a considerar otras alternativas de manejo complementarias a la vacunación en ellos.

COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas

Desde el inicio de la pandemia de SARS-CoV-2 se identificó que los pacientes con cáncer tenían más riesgo para desarrollar enfermedad grave y mayor mortalidad que la población general. Un estudio de cohorte con la cepa original en Inglaterra mostró que el antecedente de cáncer determinaba un incremento en la mortalidad (Razón de riesgo instantáneo o hazard ratio, HR, 1.3; intervalo de confianza, IC, 95% 1,02-1,24), comparable a otras enfermedades crónicas¹.

Una revisión sistemática de la primera ola confirmó el incremento en los desenlaces adversos en esta población (Riesgo relativo, RR, 1.66; IC 95% 1,33-2,07)². Sin embargo, en este grupo heterogéneo de pacientes es posible distinguir algunas enfermedades que tienen un mayor riesgo de complicaciones que otras; por ejemplo, mientras que la quimioterapia parece tener mínimo o ningún efecto en los pacientes con tumores sólidos, es claro que incrementa la mortalidad en aquellos con tumores hematológicos³.

En el caso de los pacientes con malignidades hematológicas (MH) más de 80% requieren hospitalización, 50 a 62% pueden presentar enfermedad grave^{4,5}, aproximadamente 15% requieren admisión a la unidad de cuidados intensivos y la tasa de mortalidad oscila entre 10 y 40%, dependiendo de la patología específica (Tabla 1) según la European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA)⁴.

La experiencia de la cohorte EPICOVIDEHA⁴, que recogió información de pacientes con MH en países de los cinco continentes, proveyó información importante para entender la magnitud del problema y las diferencias entre los distintos tipos de patologías agrupados bajo la denominación de MH. También, como sucedió con diferentes grupos de pacientes, se observaron diferencias importantes entre los pacientes que tuvieron ingreso a la UCI (vs. aquellos que no lo hicieron) con una mortalidad de 63,5 vs. 24%, entre aquellos que requirieron ventilación mecánica invasiva (vs. aquellos que no) con una mortalidad de 71,7 vs. 48,3%.

Una revisión sistemática de estudios previos a la vacunación, mostró una mortalidad global de 21,3% (IC 95% 11,2-33,1) entre los pacientes con MH⁶ y que la edad también era uno de los predictores más importantes de la mortalidad, al igual que un estatus de su enfermedad activa⁷. De forma similar a lo que se ilustra en la Tabla 1, los pacientes con leucemias mieloides aguda, mielomas o linfomas no-Hodgkin, tienen la mayor frecuencia de desenlaces adversos.

La experiencia en países de América Latina muestra un panorama similar. Un estudio realizado con cuatro países de la región (Perú, México, Guatemala y Panamá)⁸ mostró que los pacientes con leucemia mieloide aguda tienen las tasas más altas de mortalidad. Pero, adicionalmente, la COVID-19 tiene otros impactos adversos sobre el manejo del cáncer. Este último estudio mostró que el tratamiento del cáncer debe modificarse en 40,8%, afectando de forma frecuente demoras en los esquemas de quimioterapia y retardos en la realización de trasplantes.

Impacto de la vacunación y las variantes en pacientes sin neoplasias hematológicas

El desarrollo de vacunas contra la COVID-19 fue el resultado de la disponibilidad de tecnología en avance en el tema, junto con esfuerzos coordinados para disponer de vacunas en tiempo rápido. Dada la disponibilidad de la secuencia genética del virus a principios de 2020, surgió el desarrollo de pruebas de detección basadas en amplificación genética y la utilización de diferentes estrategias para la entrega al organismo del material responsable de la respuesta inmunológica⁹. Estas diferentes estrategias denominadas plataformas y las principales vacunas disponibles en América Latina se resumen en la Tabla 2.

Es conveniente resaltar algunos elementos fundamentales para entender la respuesta que se evaluará en los pacientes con cáncer y MH. Lo primero es recordar que la evaluación de efectividad de las vacunas se realizó teniendo en cuenta el desenlace de infección sintomática documentada por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en las siguientes dos a tres semanas después de completar el esquema planteado. Se debe tener en cuenta que se realizaron cambios importantes en los esquemas propuestos

Tabla 1. Mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas seleccionadas en pacientes no vacunados⁴

Patología/manejo	Mortalidad (%)
Leucemia linfocítica aguda	26
Leucemia mieloide aguda	40
Leucemia linfocítica crónica	28,3
Leucemia mieloide crónica	10,5
Mieloma múltiple	33
Linfoma no Hodgkin	31,8
Linfoma de Hodgkin	11,1
Trasplante autólogo	27
Trasplante alogénico	24,8

Tabla 2. Principales vacunas disponibles en América Latina y su respuesta en individuos inmunocompetentes en los ensayos originales o sus usos iniciales

Compañía desarrolladora	Plataforma	Efectividad en ensayos clave o estudios (%)	Referencia
Moderna – National Institute of Health	ARNm	94,1	Baden (10)
Biontech Pfizer	ARNm	95,0	Polack (11)
Instituto de Investigación Gamaleya	2 adenovirus	91,6	Logunov (12)
Johnson-Johnson	Adenovirus	66,9-75,2	Sadoff (13), Hardt (14)
Universidad de Oxford - Astra Zéneca	Adenovirus de chimpancé	62,1	Voysey (15)
Coronavac - Sinovac	Inactivada	65,9	Jara (16)
Sinopharm	Inactivada	78,9	WHO (17)

inicialmente, los cuales obedecieron a información que fue surgiendo en los mismos estudios de eficacia; quizás los más significativos fueron para la vacuna de Johnson & Johnson^{13,14}, con la cual se recomendó administrar una segunda dosis (en vez de una, propuesta inicialmente)¹⁴. Además, varias vacunas podrían tener intervalos de dosificación con tiempos más prolongados, que usualmente favorecerían mayores títulos de anticuerpos.

Se observó en el tiempo que la respuesta clínica (infección sintomática) tenía una buena correlación con los títulos de anticuerpos¹⁸. Sin embargo, la metodología para medir estos títulos depende de las técnicas de neutralización viral que se realizan en laboratorios especializados y no se correlacionan con las pruebas serológicas comunes, usualmente disponibles en países latinoamericanos. Es decir, que la presencia de una prueba serológica positiva solo anuncia que el paciente ha estado expuesto al virus o la vacuna (dependiendo del antígeno utilizado) y no se puede correlacionar con algún nivel de protección.

El tercer dato importante es que la efectividad de las vacunas cambió en el tiempo por dos razones fundamentales: la primera es que los títulos de anticuerpos disminuyen en el tiempo¹⁹, con lo cual se observa una caída en su efectividad para la prevención del evento sintomático. La segunda causa fue la aparición de las variantes virales²⁰. Estas variantes son mutaciones que aparecen al azar y que modifican los sitios blancos de la respuesta inmunológica o la virulencia y capacidad reproductiva del virus. A lo largo de la pandemia, las vacunas iniciales fueron dirigidas al virus identificado en Wuhan, pero posteriormente aparecieron las diferentes variantes con diversa distribución geográfica. Sin embargo, destacaron, entre otras, la distribución mundial de la variante delta, menos controlada por los títulos de anticuerpos originados por las vacunas iniciales y las variantes Ómicron, con una mayor diseminación, pero con un menor impacto clínico (menor gravedad de la infección) y mucho menor capacidad de protección vacunal.

El último, pero quizás más importante punto, es que la efectividad de las vacunas se mantuvo muy alta si se mide en términos de prevención de la enfermedad grave, por ejemplo, neumonía, necesidad de hospitalización, requerimiento de cuidado intensivo o prevención de la mortalidad²¹. En este sentido, las vacunas siguieron manteniendo altas tasas de efectividad y un menor efecto del tiempo y de las variantes. Esta respuesta paradójica, aparentemente, se debe a que la infección se correlaciona con los títulos de anticuerpos neutralizantes, mientras que la respuesta a las formas graves de la enfermedad depende de la respuesta inmunológica mediada celularmente, medida y estandarizada con mucho menor frecuencia^{22,23}. Por ello, en los segmentos siguientes haremos la distinción de la respuesta humoral y de la respuesta celular en los individuos con neoplasias hematológicas que fueron vacunados.

Respuesta humoral en pacientes con neoplasias hematológicas vacunados contra COVID-19

La respuesta inmune humoral en los adultos con neoplasias hematológicas vacunados contra COVID-19 varía según el tipo de malignidad y el tratamiento que están recibiendo. En general, el uso de inmunosupresores activos se asocia con una reducción en los anticuerpos neutralizantes para SARS-CoV-2. En individuos con todo tipo de neoplasias hematológicas entre los 18 y 60 años se observa una respuesta de anticuerpos IgG anti-S1 más baja después de la aplicación de la vacuna BNT162b2 (Pfizer) comparado con personas sanas en el mismo rango de edad (mediana de 6.961 AU/ml y rango intercuartil (RIC) de 1.292 a 20.672 vs mediana de 21.395 AU/mL y RIC de 14.831 a 33.553, $p < 0,01$). En el caso de quienes no tienen tratamiento activo comparado con aquellos que reciben inhibidores de tirosin quinasa de Bruton, ruxolitinib, venetoclax o la terapia con anticuerpos anti-CD20, hay una respuesta de anticuerpos considerablemente deficiente después de dos dosis de BNT162b2²⁴.

Además, la respuesta humoral en personas con MH puede mejorar cuando la administración de la vacuna se realiza al menos seis meses post quimioterapia o tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos y 12 meses después en los individuos que reciben anti-CD20²⁵.

La mayoría de las personas mantiene concentraciones detectables de anticuerpos hasta varios meses posteriores a la vacunación, pero con disminución considerable entre los 4 y 6 meses, por lo cual se decidió iniciar la administración de dosis de refuerzo priorizando los casos con MH. En ellos, se ha documentado que, con posterioridad a recibir la serie de vacunación con ARNm, tienen una disminución más pronunciada en los títulos de anticuerpos en comparación con los que habían recibido la vacuna adenoviral²⁶. El cambio medio (Δ) para la vacuna BNT162b2 a los 4 a 6 meses en pacientes con neoplasias de este tipo es de -7.496 AU/ml, para ARNm-1273 (Moderna) de -11.639 AU/ml y en el caso de Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson) de -3.326 AU/ml. *A posteriori* de la administración de una dosis de refuerzo en este grupo de pacientes, 56% hizo seroconversión, pero hubo un cambio más pequeño en los títulos medios de anti-S IgG después del refuerzo cuando se hizo la comparación con paciente que tenían tumores sólidos (10.034 frente a 22.686 UA/ml, $p < 0,01$)²⁷. La respuesta agrupada general a la vacunación con segunda dosis de vacuna ARNm o una dosis de vacuna basada en vectores fue de 64% (IC 95 % 59-69; $I^2 = 93\%$) comparado con 96% (IC 95 % 92-97; $I^2 = 44\%$) para el cáncer sólido y 98% (IC 95% 96-99; $I^2 = 55\%$) para los controles sanos ($P < 0,01$)²⁸. En estos casos hay menos probabilidades de tener anticuerpos neutralizantes en comparación con quienes tienen tumores sólidos con un riesgo relativo (RR) de 0,73 (IC 95% 0,67-0,79) y con sujetos sanos y un RR 0,62 (IC 95% 0,54-0,71), después de recibir la inmunización completa²⁹. La tasa de seropositividad según el tipo de neoplasia fue menor en los del subgrupo linfóide vs mieloide, tanto en vacunación parcial como completa (62,3%, IC 95% 57,7-66,9 vs. 83,6%, IC 95% 76,3-89,9, respectivamente), con una respuesta inferior en adultos con leucemia linfocítica crónica-LLC (20,0 a 39,5%); seguida por el linfoma no Hodgkin, con una tasa de 28,4%. Los pacientes con enfermedad activa de cualquier tipo, tienen concentraciones de anticuerpos neutralizantes más bajos en comparación con quienes están en remisión, con un RR de 0,87 (IC 95% 0,76-0,99); este hallazgo ha sido más significativo en los casos de LLC³⁰⁻³².

Otro factor que influye directamente en la respuesta humoral en pacientes con neoplasias hematológicas vacunados para COVID-19 es el tipo de tratamiento que estén recibiendo. El peor desenlace ocurre en quienes se encuentran con anti-CD20, con tasas de respuesta tan bajas como 2,8%, que mejoran cuando se administra la vacuna con posterioridad a 6 a 12 meses del uso de este

medicamento. El siguiente agente quimioterapéutico con menor tasa de respuesta es el anti-CD38, con un RR para seroconversión de 0,89 (IC 95% 0,76-1,05); este hallazgo se ha documentado principalmente en pacientes con mieloma múltiple, en quienes el mal desenlace se incrementa con la edad y la enfermedad no controlada^{29,33,34}. La seroconversión en adultos con otras estrategias de tratamiento para neoplasias hematológicas como los inhibidores de tirosin quinasa de Bruton es de 23%, en el caso de venetoclax 26% y ruxolitinib 42%²⁸ (Tabla 3)^{24,27,30}.

En pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa, algunos estudios con la vacuna BNT162b2 muestran que las concentraciones de anticuerpos IgG contra la proteína *spike* de SARS-CoV-2 no cambian entre las semanas 1-5 después de la segunda dosis de vacuna ni a los seis meses, por lo que en algunos países la recomendación de vacunación es hacerlo lo antes posible³⁵. La respuesta más alta a la vacunación se presenta en pacientes que han recibido tratamiento con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con tasa de 75,4% después de la primera dosis y de 81,7% al finalizar la inmunización completa^{36,37}. En conclusión, se observan menores tasas de respuesta de anticuerpos en aquellos con tumor linfóide vs. mieloide, y estos presentan una menor respuesta frente a los mielomas; hay menores respuestas con tratamiento de quimioterapia activa, y de ellos, los que reciben inhibidores de CD20, seguidos de los que reciben inhibidores de CD38 y, por último, de los inhibidores de tirosin-quinasa. La respuesta es pobre y disminuye con el tiempo, aunque mejora con la administración de las subsiguientes dosis de refuerzo.

Respuesta celular en pacientes con neoplasias hematológicas vacunados contra COVID-19

La mayoría de los estudios de vacunas contra COVID-19 se han enfocado en la evaluación de la respuesta inmune humoral, desestimando el rol de la inmunidad celular en el control de la infección³⁸. A pesar de esto, cada vez más datos sugieren que la respuesta inmune celular juega un papel importante en la protección contra COVID-19 grave, particularmente en el caso de las variantes de preocupación, las cuales pueden escapar parcialmente del reconocimiento de los anticuerpos neutralizantes³⁹. La respuesta de linfocitos T luego de la vacunación es similar en magnitud a aquella inducida después de una infección natural; sin embargo, con mayor diferenciación celular en el primer caso²². Lo anterior se fundamenta en la aparición de subconjuntos de células T de memoria CD4+ y CD8+ post vacunales, las cuales son capaces de reconocer una amplia gama de proteínas virales presentadas por células dendríticas, monocitos y macrófagos⁴⁰.

El hecho de que la respuesta inmune celular sea capaz de estimularse por docenas de péptidos de una proteína

Tabla 3. Resultados de la respuesta inmune humoral con la aplicación de diferentes tipos de vacuna y dosis según condición clínica

Autor (año), país de estudio	Diseño del estudio	Tipo de cáncer	Tipo y dosis de vacuna evaluada	Respuesta inmune humoral
Maneikis (2021), Lituania	Cohorte prospectiva	Neoplasias malignas hematológicas	Dos dosis de BNT162b2 (Pfizer)	Anticuerpos IgG anti-S1 más bajo comparado con sanos, mediana de 6.961 AU/mL [RIC 1.292–20.672] vs 21.395 AU/mL [14.831–33.553], $p < 0,0001$.
Maneikis (2021), Lituania	Cohorte prospectiva	Neoplasias malignas hematológicas en tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa de Bruton, ruxolitinib, venetoclax o terapia con anticuerpos anti-CD20	Dos dosis de BNT162b2 (Pfizer) Evaluación a 7 y 43 días de la segunda dosis	Mediana de la concentración de anticuerpos IgG anti-S1 en NO tratamiento de 5.761 AU/mL (RIC 629-16.141) Ruxolitinib: 10 AU/mL [RIC 0-45] Inhibidores de la tirosin quinasa de Bruton (BTKIs): 0 AU/mL [0-7] Venetoclax: 4 AU/mL [0-1.218] Anticuerpos anti-CD20: 17 AU/mL [1-2.319]
Shapiro (2022), Estados Unidos de América	Cohorte prospectiva	Cáncer sólido	Dos dosis de BNT162b2 (Pfizer)	Descenso de concentraciones de anticuerpos neutralizantes de 12.979 AU/ml a 5.483 AU/mL después de 4 a 6 meses. Requerimiento de dosis de refuerzo a las 4 semanas de esquema estándar para incrementar la inmunidad humoral, mediana de anticuerpos, 30.132 AU/ml
Shapiro (2022), Estados Unidos	Cohorte prospectiva	Cáncer sólido	Dos dosis de ARNm-1273 (Moderna)	Descenso de concentraciones de anticuerpos neutralizantes de 18.483 AU/ml a 6.844 AU/mL después de 4 a 6 meses. Requerimiento de dosis de refuerzo con esta vacuna u otra a las 4 semanas, para lograr incremento de anticuerpos, 30.132 AU/mL
Guyen (2021)	Meta-análisis	Pacientes con neoplasia hematológica y sólida	Al menos una dosis para una vacuna contra COVID-19	Seroconversión con la primera dosis de la vacuna de pacientes con cualquier tipo de cáncer 37,3 vs 74,1 % en controles; después de dos dosis, las tasas de seroconversión fueron 78,3% en el brazo de pacientes con cáncer vs 99,6% en el control. Seroconversión después de dos dosis en pacientes con neoplasias hematológicas 72,6% vs 91,6% en pacientes con cáncer sólido.

diana específica, hace que la funcionalidad de la respuesta de linfocitos T no sea tan sensible a mutaciones virales o variaciones antigénicas de las proteínas, en comparación con la respuesta inmune humoral, proporcionando una inmunidad duradera contra las reinfecciones^{41,42}. Adicionalmente, la presencia de una respuesta celular robusta se relaciona con una menor incidencia de enfermedad grave, hospitalización o muerte producida por SARS-COV-2²².

A pesar de la reciente preocupación acerca del impacto de la respuesta celular en la mitigación de la enfermedad grave por COVID-19, la evidencia al respecto aún es escasa, especialmente en población de alto riesgo como lo son los individuos inmunosuprimidos, incluyendo pacientes con cáncer. De este modo, la determinación de la respuesta de linfocitos T en pacientes con MH cobra relevancia, principalmente en aquellos con respuesta humoral pobre o ausente luego de la administración de dosis iniciales de vacunación⁴³.

Reportes recientes han evidenciado una discordancia entre la respuesta humoral y celular en pacientes con MH^{44,45}. Un estudio demostró una respuesta de células T detectable en 92% de los pacientes con MH con pos-

terioridad a dos dosis de BNT162b2 o ChAdOx1 (Astra Zeneca), sin evidenciar anticuerpos neutralizantes contra la cepa silvestre de SARS-CoV-2⁴⁶. Este fenómeno se ha observado más frecuentemente en pacientes con linfoma tratados con terapia anti CD20, con una tasa de discordancia entre la respuesta humoral y celular de 67,5%, de los cuales el 60% presentó una respuesta inmune celular pero no humoral, y el 7,5% restante presentó una respuesta inmune humoral pero no celular, 10% de los sujetos presentó una respuesta humoral y celular, y 22,5% no desarrolló respuesta inmune alguna a la vacuna⁴⁷.

Varios estudios en pacientes con MH han demostrado una respuesta inmune celular detectable desde la primera aplicación de la vacuna contra COVID-19, con mayores tasas de detección con la aplicación de dosis subsecuentes. En una cohorte de pacientes con MH se reportó una respuesta inmune mediada por linfocitos T en 44% de los pacientes después de la primera dosis, cifra que aumentó a 56% inmediatamente antes de la segunda dosis y a 79% luego de administrarles la segunda dosis⁴⁶. Para el caso de mieloma múltiple y LLC, se ha reportado una respuesta inmune celular en 87,3 y 83% de los pacientes,

Tabla 4. Resultados de la proporción de respuesta inmune celular con la aplicación de diferentes tipos de vacuna y dosis según condición clínica

Autor (año), país de estudio	Diseño del estudio	Tipo de cáncer, n (%)	Tipo y dosis de vacuna evaluada	Proporción de respuesta inmune celular alcanzada
Fendler (2021), Reino Unido	Cohorte prospectiva	- Neoplasias sólidas: 447/585 (76,5%) - Malignidades hematológicas: 138/585 (23,5%)	Primeras y segundas dosis de AZD1222 (AstraZeneca) o BNT162b2 (Pfizer).	44% después de la primera dosis; 56% inmediatamente antes de la segunda dosis; 79% luego de la administración de la segunda dosis
Jimenez M (2022), España	Observacional, prospectivo, de vida real	- Malignidad linfóide o mieloma múltiple: 200/270 (74,1%) - Receptores de trasplante alogénico de células madre: 70 (25,9%)	Una o dos dosis de ARNm-1273 (Moderna)	- 87,3 y 83% en la cohorte de malignidad linfóide y mieloma múltiple, respectivamente. - 72,9% en la cohorte de pacientes con trasplante alogénico de células madre.
Fendler (2022), Reino Unido	Cohorte prospectiva	Linfoma: 21 (26%) Mieloma múltiple: 33 (41%) LLC: 16 (20%) Leucemia aguda: 7 (9%) Síndrome mielodisplásico: 3 (4%)	Tercera y cuarta dosis de BNT162b2 (Pfizer) luego de dos dosis de ChAdOx1 (AstraZeneca) o BNT162b2 (Pfizer)	31% contra la variante Omicron luego de tres dosis y 59% luego de cuatro dosis.

respectivamente, resultado similar a la respuesta obtenida en pacientes con linfoma tratados con terapia anti CD20 (alrededor de 75%). Sin embargo, en aquellos pacientes con linfoma quienes, además de ser manejados con anti CD20 son tratados con quimioterapia, la respuesta celular disminuye a 50%⁴⁷ (Tabla 4)^{46,47}.

Un estudio reciente en 80 pacientes con MH evaluó la respuesta celular en contra de la proteína *spike* de las variantes Ómicron BA.1 y la cepa silvestre. Los pacientes recibieron una tercera y cuarta dosis de BNT162b2 luego de dos dosis de ChAdOx1 (56%) o BNT162b2 (44%)⁴⁸. El 31% de los pacientes presentó una respuesta de linfocitos T CD4+ contra la variante Ómicron luego de tres dosis y 59% luego de cuatro dosis ($p < 0,01$). En términos de la respuesta celular contra la variante silvestre, el 59% presentó respuesta de linfocitos T CD4+ luego de tres dosis y 81% luego de cuatro dosis ($p < 0,05$), sin cambios significativos en la proporción de la respuesta inmune mediada por linfocitos T CD8+ para ninguna de las variantes mencionadas. Un estudio reciente con una serie de casos de pacientes hematológicos con dos refuerzos (cuatro dosis en total) mostró mejores desenlaces en comparación con los recuentos históricos de individuos hospitalizados y fallecidos⁴⁹. Estos datos sugieren que los individuos con MH se benefician de una cuarta dosis de vacuna contra COVID-19.

Al comparar la respuesta inmune celular secundaria a la vacunación contra COVID-19 en pacientes con MH, la vacuna con mayor evidencia ha sido ARNm-1273, seguida de BNT162b2 y por último la vacuna basada en vector viral ChAdOx1. De este modo, las diferencias en la capacidad de generar inmunogenicidad entre las vacunas mencionadas sugieren que la aplicación de regímenes de refuerzo heterólogos puede conferir una protección

inmunológica más completa en este grupo de pacientes⁵⁰.

Los estudios que han evaluado la eficacia de la vacunación de refuerzo en adultos con MH han demostrado resultados alentadores. Sin embargo, las variantes Ómicron BA.4 y BA.5 que se encuentran en circulación desde febrero de 2022 presentan altos grados de contagiosidad, gracias a una mayor habilidad de escapar a la respuesta inmune. Este escenario es especialmente preocupante para los individuos con MH ya que probablemente este grupo desarrolle un menor grado de protección contra las nuevas variantes^{46,51}.

Actualmente, se encuentran en curso varios estudios con el propósito de evaluar las vacunas de refuerzo en pacientes con cáncer^{52,53}; estos datos permitirán dilucidar aspectos críticos en torno a la respuesta inmune desencadenada por la vacunación y su eficacia frente a las nuevas variantes en esta población. Como se observa, la información es aún más limitada en relación con otras vacunas como las inactivadas y se encuentra una respuesta inmune más activa (en comparación con la humoral). De nuevo, el uso de ciertos medicamentos como los anti CD20, el número de dosis de vacuna y el tiempo parecen afectar la respuesta. Por otro lado, existe una gran incertidumbre sobre el efecto real dados los cambios de menor virulencia reportados con las variantes Ómicron, circulantes a lo largo del 2022.

Conclusiones

En pacientes con malignidad hematológica se ha observado respuestas serológicas que sugieren una menor respuesta en comparación con individuos sanos. La respuesta a las vacunas se correlaciona mejor con la

inmunidad celular, pero dado las limitaciones actuales para medir dicha respuesta, se requiere considerar que los pacientes con MH tienen un mayor riesgo de infección y complicaciones de la COVID-19 a pesar de la vacunación. Los grupos de mayor riesgo incluyen pacientes con neoplasias linfoides, los que reciben anti-CD20, aquellos que aún se encuentran en quimioterapia activa y los que han

recibido menos dosis de vacunas del esquema propuesto (probablemente el requerimiento mínimo sería de cuatro dosis: dos de esquema primario y dos de refuerzo, especialmente con vacunas de ARNm o vector viral). Además de las vacunas, otras estrategias como medicamentos o anticuerpos monoclonales podrían complementar la protección requerida por estos pacientes en riesgo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Docherty A B, Harrison E M, Green C A, Hardwick H E, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
- 2.- Giannakoulis V G, Papoutsis E, Siempos I I. Effect of cancer on clinical outcomes of patients with COVID-19: a meta-analysis of patient data. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 799-808. doi: [10.1200/GO.20.00225](https://doi.org/10.1200/GO.20.00225).
- 3.- Liu H, Yang D, Chen X, Sun Z, Zou Y, Chen C, et al. The effect of anticancer treatment on cancer patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2021; 10: 1043-56. doi: [10.1002/cam4.3692](https://doi.org/10.1002/cam4.3692).
- 4.- Pagano L, Salmanton-Garcia J, Marchesi F, Busca A, Corradini P, Hoenigl M, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol* 2021; 14: 168. doi: [10.1186/s13045-021-01177-0](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01177-0).
- 5.- Garcia-Suarez J, de la Cruz J, Cedillo A, Llamas P, Duarte R, Jimenez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 133. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00970-7>.
- 6.- Naimi A, Yashmi I, Jebeleh R, Imani Mofrad M, Azimian Abhar S, Jannesar Y, et al. Comorbidities and mortality rate in COVID-19 patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24387. doi: [10.1002/jcla.24387](https://doi.org/10.1002/jcla.24387).
- 7.- Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e737-e745. doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9).
- 8.- Demichelis-Gomez R, Alvarado-Ibarra M, Vasquez-Chavez J, Delgado-Lopez N, Gomez-Cortes C, Espinosa-Bautista K, et al. Treating acute leukemia during the COVID-19 pandemic in an environment with limited resources: a multicenter experience in four Latin American countries. *JCO Glob Oncol* 2021; 7: 577-84. doi: [10.1200/GO.20.00620](https://doi.org/10.1200/GO.20.00620).
- 9.- Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1629-35. doi: [10.1007/s10096-020-03899-4](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03899-4).
- 10.- Baden L R, El Sahly H M, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-16. doi: [10.1056/NEJMoa2035389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389).
- 11.- Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15. doi: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577).
- 12.- Logunov D Y, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, Tukhvatulin A I, Zubkova O V, Dzharullaeva A S, et al. Safety and efficacy of rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397: 671-81. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3).
- 13.- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cardenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med* 2022; 386: 847-60. doi: [10.1056/NEJMoa2117608](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117608).
- 14.- Hardt K, Vandebosch A, Sadoff J, Le Gars M, Truysers C, Lowson D, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a booster regimen of Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19 (ENSEMBLE2): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 1703-15. doi: [10.1016/S1473-3099\(22\)00506-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00506-0).
- 15.- Voysey M, Clemens S A C, Madhi S A, Weckx L Y, Folegatti P M, Aley P K, et al. 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. *Lancet* 2021; 397: 99-111. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- 16.- Jara A, Undurraga E A, Gonzalez C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021; 385: 875-84. doi: [10.1056/NEJMoa2107715](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107715).
- 17.- World Health Organization. WHO Recommendation COVID-19 Vaccine BIBP/Sinopharm. 2021. Available online: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/who-recommendation-covid-19-vaccine-bibp>.
- 18.- Khoury D S, Cromer D, Reynaldi A, Schlub T E, Wheatley A K, Juno J A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205-11. doi: [10.1038/s41591-021-01377-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8).
- 19.- Thomas S J, Moreira E D, Jr., Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med* 2021; 385: 1761-73. doi: [10.1056/NEJMoa2110345](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345).
- 20.- Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub T E, Wheatley A K, Juno J A, et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe* 2022; 3: e52-e61. doi: [10.1016/S2666-5247\(21\)00267-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00267-6).
- 21.- Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani H F, Kamandi M, Oskooi R K, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2022; 10: 873596. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.873596>.
- 22.- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022; 23: 186-93. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>.
- 23.- Guihot A, Litvinova E, Autran B, Debre P, Vieillard V. Cell-mediated immune responses to COVID-19 infection. *Front Immunol* 2020; 11: 1662. doi: [10.3389/fimmu.2020.01662](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01662).
- 24.- Maneikis K, Sablauskas K, Ringeleviciute U, Vaitekėnaite V, Cekauskienė R, Kryžauskaitė L, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with hematological

- malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol* 2021; 8: e583-2. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00169-1.
- 25.- Riccardi N, Falcone M, Yahav D. Vaccination for SARS-CoV-2 in hematological patients. *Acta Haematol* 2022; 145: 257-66. doi: 10.1159/000523753.
- 26.- Mittelman M, Magen O, Barda N, Dagan N, Oster H S, Leader A, et al. Effectiveness of the BNT162b2mRNA COVID-19 vaccine in patients with hematological neoplasms in a nationwide mass vaccination setting. *Blood* 2022; 139: 1439-51. doi: 10.1182/blood.2021013768.
- 27.- Shapiro L C, Thakkar A, Campbell S T, Forest S K, Pradhan K, Gonzalez-Lugo J D, et al. Efficacy of booster doses in augmenting waning immune responses to COVID-19 vaccine in patients with cancer. *Cancer Cell* 2022; 40: 3-5. doi: 10.1016/j.ccell.2021.11.006.
- 28.- Gagelmann N, Passamonti F, Wolschke C, Massoud R, Niederwieser C, Adjalle R, et al. Antibody response after vaccination against SARS-CoV-2 in adults with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2022; 107: 1840-9. doi: 10.3324/haematol.2021.280163.
- 29.- Noori M, Azizi S, Abbasi Varaki F, Nejadghaderi S A, Bashash D. A systematic review and meta-analysis of immune response against first and second doses of SARS-CoV-2 vaccines in adult patients with hematological malignancies. *Int Immunopharmacol* 2022; 110: 109046. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109046.
- 30.- Guven D C, Sahin T K, Kilickap S, Uckun F M. Antibody responses to COVID-19 vaccination in cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2021; 11: 759108. doi: 10.3389/fonc.2021.759108.
- 31.- Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 137: 3165-73. doi: 10.1182/blood.2021011568.
- 32.- Morawska M. Reasons and consequences of COVID-19 vaccine failure in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2022; 108: 91-98. doi: 10.1111/ejh.13722.
- 33.- Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. mRNA COVID-19 vaccines in patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol* 2022; 108: 264-7. doi: 10.1111/ejh.13729.
- 34.- Ghandili S, Schonlein M, Lutgehetmann M, Schulze Zur Wiesch J, Becher H, Bokemeyer C, et al. Post-vaccination anti-SARS-CoV-2-antibody response in patients with multiple myeloma correlates with low CD19+ B-lymphocyte count and anti-CD38 treatment. *Cancers (Basel)* 2021; 13. doi: 10.3390/cancers13153800.
- 35.- Katagiri S, Akahane D, Otsuki S, Suto A, Yamada A, Suguro T, et al. Tyrosine kinase inhibitors do not promote a decrease in SARS-CoV-2 anti-spike IgG after BNT162b2 vaccination in chronic myeloid leukemia: a prospective observational study. *Vaccines (Basel)* 2022; 10. doi: 10.3390/vaccines10091404.
- 36.- Redjoul R, Le Bouter A, Beckerich F, Fourati S, Maury S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *Lancet* 2021; 398: 298-9. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01594-4.
- 37.- Tsushima T, Terao T, Narita K, Fukumoto A, Ikeda D, Kamura Y, et al. Antibody response to COVID-19 vaccine in 130 recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2022; 115: 611-15. doi: 10.1007/s12185-022-03325-9.
- 38.- Wherry E J, Barouch D H. T cell immunity to COVID-19 vaccines. *Science* 2022; 377: 821-2. doi: 10.1126/science.add2897.
- 39.- Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell* 2021; 184: 4220-4236 e13. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.020.
- 40.- Tarke A, Sidney J, Kidd C K, Dan J M, Ramirez S I, Yu E D, et al. Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases. *Cell Rep Med* 2021; 2: 100204. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100204.
- 41.- Jordan S C, Shin B H, Gadsden T M, Chu M, Petrosyan A, Le C N, et al. T cell immune responses to SARS-CoV-2 and variants of concern (Alpha and Delta) in infected and vaccinated individuals. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 2554-6. doi: 10.1038/s41423-021-00767-9.
- 42.- Tarke A, Sidney J, Methot N, Yu E D, Zhang Y, Dan J M, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4(+) and CD8(+) T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. *Cell Rep Med* 2021; 2: 100355. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100355.
- 43.- Bange E M, Han N A, Wileyto P, Kim J Y, Gouma S, Robinson J, et al. CD8(+) T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med* 2021; 27: 1280-9. doi: 10.1038/s41591-021-01386-7.
- 44.- Mairhofer M, Kausche L, Kaltenbrunner S, Ghanem R, Stegemann M, Klein K, et al. Humoral and cellular immune responses in SARS-CoV-2 mRNA-vaccinated patients with cancer. *Cancer Cell* 2021; 39: 1171-2. doi: 10.1016/j.ccell.2021.08.001.
- 45.- Kakkassery H, Carpenter E, Patten P E M, Irshad S. Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients with cancer. *Trends Mol Med* 2022. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.006.
- 46.- Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wilkinson KA, Wu M, Byrne F, et al. Adaptive immunity and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants of concern following vaccination in patients with cancer: the CAPTURE study. *Nat Cancer* 2021; 2: 1305-20. doi: 10.1038/s43018-021-00274-w.
- 47.- Jimenez M, Roldan E, Fernandez-Naval C, Villacampa G, Martinez-Gallo M, Medina-Gil D, et al. Cellular and humoral immunogenicity of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Adv* 2022; 6: 774-84. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006101.
- 48.- Fendler A, Shepherd STC, Au L, Wu M, Harvey R, Wilkinson KA, et al. Functional immune responses against SARS-CoV-2 variants of concern after fourth COVID-19 vaccine dose or infection in patients with blood cancer. *Cell Rep Med* 2022; 3: 100781. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100781.
- 49.- Salmanton-Garcia J, Marchesi F, Glenthøj A, Bilgin Y M, van Praet J, Davila-Valls J, et al. Improved clinical outcome of COVID-19 in hematologic malignancy patients receiving a fourth dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine: An EPICOVIDEHA report. *Hemisphere* 2022; 6: e789. doi: 10.1097/HS9.0000000000000789.
- 50.- Teijaro J R, Farber D L. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 195-7. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00526-x>.
- 51.- Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* 2022; 602: 657-63. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04385-3>.
- 52.- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04847050. A Trial of the Safety and Immunogenicity of the COVID-19 Vaccine (mRNA-1273) in Participants With Hematologic Malignancies and Various Regimens of Immunosuppression, and in Participants With Solid Tumors on PD1/PDL1 Inhibitor Therapy, Including Boost... April 15, 2021. [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847050>.
- 53.- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04805216. Covid-19 Vaccine Response in Immunocompromised Haematology Patients (COVAC-IC). March 18, 2021. [cited 2022 Nov 02]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04805216>.