



VII Congreso Chileno
de Salud Pública
IX Congreso Chileno
de Epidemiología

396



UNIVERSIDAD
DE LA FRONTERA
SEDE 2023

Factores que influyen en la respuesta de anticuerpos neutralizantes al virus SARS-CoV-2 original y su variante Ómicron, un estudio basado en la población.

Autores:

Juan Hormazabal¹, Loreto Nuñez-Franz², Paola Rubilar³, Mauricio Apablaza⁴, Cecilia Vial¹, Lina Jimena Cortés¹, Natalia González¹, Pablo Vial¹, Macarena Said², Claudia Gonzalez³, Kathya Olivares⁵, Ximena Aguilera³, Muriel Ramirez-Santana⁵

Filiación de los autores:

1 Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, 2 Departamento de Salud Pública, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, 3 Centro de Epidemiología y Políticas de Salud, Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, 4 Facultad de Gobierno, Universidad del Desarrollo, 5 Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo.



Introducción

- Durante la pandemia de SARS-CoV-2 el virus mostró una **alta tasa de mutación**, lo que generó circulación de **múltiples variantes**.
- Estudiar la **inmunidad** contra estas variantes permite orientar las estrategias de inmunización.
- Los **anticuerpos neutralizantes (ACN)** brindan una buena aproximación de la **inmunidad protectora**.
- Chile otorga un contexto único para comprender la relación entre la inmunización y las variantes predominantes, debido a su alta incidencia durante las olas iniciales y la amplia cobertura de inmunización.

Objetivo: el estudio comparó la inmunidad contra el virus SARS-CoV-2 original (Wuhan) y su variante Ómicron, utilizando anticuerpos neutralizantes.


Materiales y Métodos

Muestra

- Muestra aleatoria de **110 sueros seropositivos** contra el SARS-CoV-2 (IgG con método ELISA) de individuos que participaron en un **estudio de seroprevalencia de base poblacional** (n=853), realizado en mayo de 2022, en la conurbación de La Serena/Coquimbo y Talca.
(FONIS SA2110009)

La muestra estuvo compuesta por:

- 10 sueros IgG(+) de personas no vacunadas,
- 50 sueros IgG(+) de personas que recibieron esquema basal más un refuerzo
- 50 IgG(+) sueros de personas que recibieron esquema basal más 2 refuerzos.



Materiales y Métodos

Laboratorio y estadística

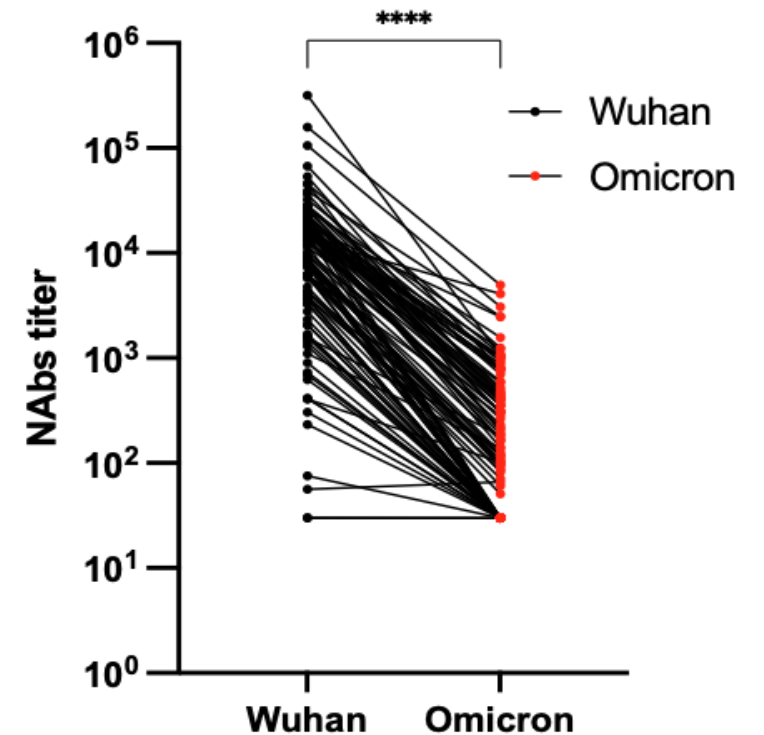
- La capacidad de neutralización del suero se midió utilizando un **virus de la estomatitis vesicular pseudotipado** con la proteína Spike, tanto para la versión original del virus (Wuhan) como para la variante Ómicron, según protocolos establecidos.
- Se utiliza como **unidad de anticuerpos neutralizantes (ACN) es el recíproco de la concentración inhibitoria máxima (1/IC50)**, que se define como la dilución de un anticuerpo necesaria para inhibir el 50% de la infección vírica.
- Las variables categóricas se describieron mediante proporciones.
- Para evaluar las **diferencias entre las variables y los ACN de Ómicron y Wuhan**, se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson.
- Se realizó un **análisis bivariante** para comparar las variables de interés con el recíproco de la concentración inhibitoria media máxima (IC50) de los títulos de ACN frente a las cepas Ómicron y Wuhan, utilizando las pruebas de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, en función de las categorías de variables.

Resultados

Títulos de ACN para la variante Ómicron en comparación con la cepa original Wuhan en el mismo individuo

- Los títulos de ACN contra el virus original (Wuhan) fueron altos (98,2%), demostrando la eficacia de la vacuna en la población.
- El 65,5 % de las personas tenían ACN contra la variante Ómicron.
- El 32,7 % dieron positivo para Wuhan pero no para Ómicron.

El gráfico muestra las diferencias de los valores recíprocos IC50 de ACN contra las cepas Wuhan y Ómicron en escala logarítmica, para cada una de las muestras de suero.



Prueba de Mann-Whitney, valor $P < 0,0001$ (****).

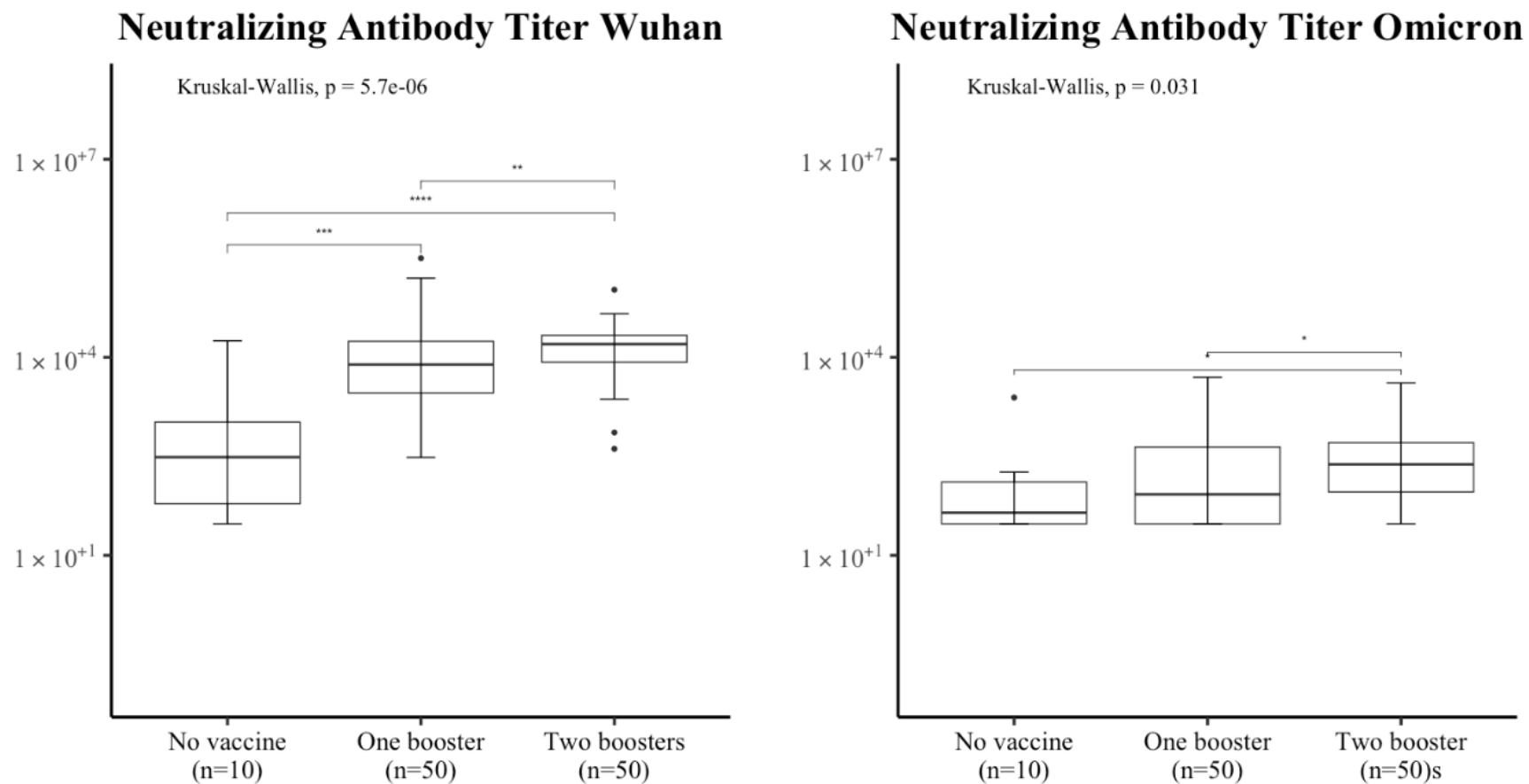


Resultados

- Los factores que influyeron en la **inmunidad protectora** fueron **una infección natural previa** y el **número de vacunas** recibidas.
- El nivel de anticuerpos **disminuyó** cuando se midió ACN contra Ómicron, particularmente entre **personas mayores**, lo que indica una disminución en la protección de la vacuna.

Resultados

Títulos de ACN frente al virus SARS-CoV-2 original (Wuhan) y la variante Ómicron, según el esquema de vacunación recibido



Prueba de Kruskal-Wallis * $p \leq 0,05$; ** $\leq p 0,01$; *** $p \leq 0,001$ y **** $p \leq 0,0001$

Resultados

Comparación de las características clínicas y de vacunación de los individuos, según sus anticuerpos neutralizantes contra la cepa original (Wuhan) y la variante Ómicron. Dos ciudades chilenas, mayo de 2022.

Variable		n (N=110)	WUHAN			OMICRON			
			Casos positivos	%	p	n (N=110)	Casos positivos	%	p
Total muestra		110	108	98,2		110	72	65,5	
Ciudad	Coquimbo-La Serena	58	56	96,6	0,276	58	34	58,6	0,111
	Talca	52	52	100		52	38	73,1	
Sexo	Masculino	39	38	97,4	0,585	39	23	59	0,289
	Femenino	71	70	98,6		71	49	69	
Edad	7 - 19 años	4	3	75	0,072	4	3	75	0,033
	20 - 49 años	43	42	97,7		43	2	72,1	
	50 - 69 años	40	40	100		40	11	72,5	
	70 y más años	23	23	100		23	9	39,1	
Diagnóstico previo de COVID-19	No	86	85	98,8	0,39	86	52	60,5	0,029
	Sí	24	23	95,8		24	20	83,3	
Al menos una vacuna	No	10	8	80	0,008	10	5	50	0,229
	Sí	100	100	100		100	67	67	
Esquema de vacunación	Sin vacuna	10	8	80	0,008	10	5	50	0,013
	Completo + 1 refuerzo	50	50	100		50	27	54	
	Completo + 2 refuerzos	50	50	100		50	40	80	



Conclusión

- Los episodios anteriores de COVID-19 actuaron como un **refuerzo natural**, aumentando los títulos de ACN contra ambas variantes de virus.
- La **inmunidad protectora** contra el virus Wuhan SARS-CoV-2 original **se reduce en un tercio**, en comparación con la variante Ómicron.
- **Es necesario actualizar la vacuna** para apuntar a las variantes emergentes y **monitorear** continuamente **la efectividad** a nivel de la población.
- **La decisión de incorporar vacuna bivalente en el plan de vacunación en Chile fue acertada.**

Referencias

- [1] Martin A, Markhvida M, Hallegatte S, et al. Socio-Economic Impacts of COVID-19 on Household Consumption and Poverty. *Econ Disaster Clim Chang* 2020; 4: 453–479.
- [2] He D, Cowling BJ, Ali ST, et al. Rapid global spread of Variant of Concern of SARS-CoV-2. *IJID Regions*. Epub ahead of print June 2022. DOI: 10.1016/j.ijregi.2022.12.005.
- [3] Wang Q, Iketani S, Li Z, et al. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ.374 and XBB subvariants. *Cell* 2023; 186: 279–286.e8.
- [4] Abbasian MH, Mahmanzar M, Rahimian K, et al. Global landscape of SARS-CoV-2 mutations and conserved regions. *J Transl Med*; 21. Epub ahead of print 1 December 2023. DOI: 10.1186/s12967-023-03996-w.
- [5] L'Huillier AG, Meyer B, Andrey DO, et al. Antibody persistence in the first 6 months following SARS-CoV-2 infection among hospital workers: a prospective longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; 27: 784.e1–784.e8.
- [6] Abebe EC, Dejenie TA. Protective roles and protective mechanisms of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 infection and their potential clinical implications. *Frontiers in Immunology*; 14. Epub ahead of print 19 January 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1055457.
- [7] Wang G, Shi J, Verma AK, et al. mRNA vaccines elicit potent neutralization against multiple SARS-CoV-2 omicron subvariants and other variants of concern. *iScience*; 25. Epub ahead of print 22 December 2022. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105690.
- [8] Núñez-Franz L, Ramírez-Santana M, Rubilar P, et al. Seroprevalence of Natural and Acquired Immunity against the SARS-CoV-2 Virus in a Population Cohort from Two Chilean Cities, 2020–2022. *Viruses*; 15. Epub ahead of print 1 January 2023. DOI: 10.3390/v15010201.
- [9] Torres JP, Sauré D, Basso LJ, et al. SARS-COV-2 IgG positivity in vaccinated and non-vaccinated Chilean children: a national cross-sectional study in schools. *International Journal of Infectious Diseases* 2022; 121: 89–91.
- [10] Departamento de Epidemiología. INFORME EPIDEMIOLOGICO N°52 VIGILANCIA GENÓMICA DE SARS-CoV-2 (COVID-19). Santiago de Chile, March 2023.
- [11] Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* 2020; 26: 1033–1036.
- [12] Rey-Jurado E, Espinosa Y, Astudillo C, et al. Deep immunophenotyping reveals biomarkers of multisystemic inflammatory syndrome in children in a Latin American cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 150: 1074–1085.e11.
- [13] Poli MC, Vial C, Rey-Jurado E, et al. A Third Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Improves Immune Response in Chronic Kidney Disease Patients. *Vaccines (Basel)*; 11. Epub ahead of print 1 May 2023. DOI: 10.3390/vaccines11051012.
- [14] Dieterle ME, Haslwanter D, Bortz RH, et al. A Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus for Studies of SARS-CoV-2 Spike-Mediated Cell Entry and Its Inhibition. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 486–496.e6.
- [15] Aguilera X, Hormazábal J, Vial C, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies in Chile after a Vaccination Campaign with five Different Schemes. *Vaccines (Basel)* 2022; 10: 1–7.
- [16] Whitt MA. Generation of VSV pseudotypes using recombinant ΔG-VSV for studies on virus entry, identification of entry inhibitors, and immune responses to vaccines. *J Virol Methods* 2010; 169: 365–374.
- [17] INFORME EPIDEMIOLOGICO N°52 VIGILANCIA GENÓMICA DE SARS-CoV-2 (COVID-19) Departamento de Epidemiología Contenido.
- [18] Lavezzo E, Pacenti M, Manuto L, et al. Neutralising reactivity against SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants by vaccination and infection history. *Genome Med*; 14. Epub ahead of print 1 December 2022. DOI: 10.1186/s13073-022-01066-2.
- [19] Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021; 595: 421–425.
- [20] Tang J, Grubbs G, Lee Y, et al. Antibody affinity maturation and cross-variant activity following SARS-CoV-2 mRNA vaccination: Impact of prior exposure and sex. *EBioMedicine*; 74. Epub ahead of print 1 December 2021. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103748.
- [21] Saiag E, Alcalay Y, Marudi O, et al. Cellular and humoral immune response to the fourth Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine dose in individuals aged 60 years and older. *Vaccine* 2023; 41: 914–921.
- [22] Kalkan Yazıcı M, Koç MM, Çetin NS, et al. Discordance between Serum Neutralizing Antibody Titers and the Recovery from COVID-19. *The Journal of Immunology* 2020; 205: 2719–2725.
- [23] Viana R, Moyo S, Amoako DG, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature* 2022; 603: 679–686.
- [24] Planas D, Saunders N, Maes P, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* 2022; 602: 671–675.
- [25] Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* 2022; 185: 447–456.e11.
- [26] Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205–1211.
- [27] Saiag E, Alcalay Y, Marudi O, et al. Cellular and humoral immune response to the fourth Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine dose in individuals aged 60 years and older. *Vaccine* 2023; 41: 914–921.
- [28] Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell* 2021; 184: 169–183.e17.
- [29] Vacuna Bivalente COVID-19 - Ministerio de Salud - Gobierno de Chile.
- [30] Sauré D, O’Ryan M, Torres JP, et al. COVID-19 lateral flow IgG seropositivity and serum neutralising antibody responses after primary and booster vaccinations in Chile: a cross-sectional study. *Lancet Microbe* 2023; 4: e149–e158.

Financiamiento: Esta investigación fue financiada por la Agencia Nacional de Investigación de Chile, código de proyecto **FONIS SA21I0009**. La investigación ha sido apoyada por **WHO Unity Studies**, una iniciativa global de estandarización seroepidemiológica, con financiación de la **OMS por el Fondo de Respuesta Solidaria COVID-19**.

Consideraciones éticas: Esta investigación fue aprobada por los Comités de Ética de la Universidad de Talca y de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica del Norte, Declaración números 50-2021 y 38-2021, respectivamente. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio, incluyendo el asentimiento informado y el consentimiento de los tutores en el caso de los menores de edad.

Agradecimientos: Agradecemos a K. Chandran la provisión de una reserva de semillas del pseudotipo VSV-GFP-Spike SARS-CoV-2.

ORGANIZAN:



AUSPICIAN:

