

VACUNACIÓN ANTI COVID-19 EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

VACCINATION ANTI COVID-19 IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Bárbara Addine Ramírez¹, **Maricarmen González**², **Lidia Cecilia Pérez**³, **Edel Jiménez**⁴,
Reynel Marrón⁵, **Acela María Campaña**⁶

RESUMEN

Introducción: la correcta inmunización anti Covid-19 en pacientes inmunocomprometidos es primordial, pero controversial en cuanto a la respuesta inmune a las vacunas y la interacción de las mismas con los tratamientos habituales de los pacientes inmunodeprimidos. **Objetivo:** describir el proceso de vacunación anti Covid -19 en pacientes con inmunodeficiencias primarias registrados en Granma. **Método:** se realizó una investigación transversal descriptiva entre mayo 2020 y julio 2022, con 36 pacientes mayores de 2 años con inmunodeficiencias primarias diagnosticados en Granma entre 2012 y 2022. Los datos se recolectaron de historias clínicas y tarjetas de vacunación. Para las frecuencias absolutas y relativas se empleó el procesador estadístico SPSS 25.0. **Resultados:** la vacunación anti-Covid 19 se administró al 97.22% de los pacientes. Todos manifestaron interés y aprobación del proceso de vacunación. El 100 % de los mayores de 11 años se inmunizó. De la población prevista a recibir refuerzo, el 68.75% recibió dos refuerzos y el 25% uno; y el 85.29% recibió esquema heterólogo. **Conclusiones:** Las inmunodeficiencias de mayor prevalencia son las humorales encabezadas por el déficit de IgA. Todos los inmunodeficientes

¹ Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-4203-83878>

² Hospital Provincial Pediátrico Docente General Milanés, Bayamo. Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-4202-5412>

³ Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-9477-399X>

⁴ Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Almeijeiras". La Habana, Cuba. <https://orcid.org/0000-0001-5147-9179>

⁵ Centro Médico Ambulatorio. Hospital Provincial Universitario "Carlos Manuel de Céspedes". Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-4840-5536>

⁶ Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo. Granma, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-4564-1026>

Autor de correspondencia: MsC. Bárbara de la Caridad Addine Ramírez: addine@infomed.sld.cu

<https://doi.org/10.56274/rcs.2022.1.1.6>

mostraron aceptación a la vacuna y solo uno no se pudo vacunar. Las vacunas resultaron seguras y muy poco reactivas en pacientes con IDP y en los casos que aparecieron eventos fueron ligeros y no relacionados a la vacunación. Los niños inmunodeficientes recibieron esquema heterólogo y los adultos ambas variantes de esquema. Fue elevado el nivel de reactivación entre los pacientes inmunodeprimidos en Granma.

PALABRAS CLAVE: vacunación; inmunodeficiencia; esquemas heterólogos; vacunación anti-SARS CoV-2, Cuba.

ABSTRACT

Introduction: the correct anti-Covid-19 immunization in immunocompromised patients is essential, but controversial regarding the immune response to vaccines and its interaction with the usual treatments of patients with primary immunodeficiencies (PID). **Objective:** to describe the anti-Covid -19 vaccination process in patients with primary immunodeficiencies registered in Granma. **Method:** a descriptive transversal research was carried out from may 2020 to July 2022, with 36 patients older than 2 years with primary immunodeficiencies in Granma. The data was collected from medical records and vaccination cards. For the absolute and relative frequencies, the statistical processor SPSS 25.0 was used. **Results:** the anti-Covid 19 vaccination was administered to 97.22% of the patients. All patients expressed interest and approval of the vaccination process. In addition, 100% of those over 11 years of age were immunized. Of the population expected to receive reinforcement, 68.75% received two reinforcements and 25% one; and 85.29% received a heterologous scheme. **Conclusions:** The most prevalent immunodeficiencies are humoral, led by IgA deficiency. All the immunodeficient showed acceptance of the vaccine and only one could not be vaccinated. The vaccines were safe and very little reactogenic in patients with PID and in the cases that events appeared they were mild and not related to vaccination. Immunodeficient children received a heterologous scheme and adults received both variants of the scheme. The level of reactivation was high among immunocompromised patients in Granma.

KEYWORDS: vaccination; immunodeficiency; heterologous schemes; anti-SARS CoV-2 vaccination; Cuba.

▪ **Recepción** :29/7/2022

Aceptación :21/9/2022

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con inmunodeficiencias tienen mayor riesgo de padecer covid-19 al encontrarse en situación de vulnerabilidad. Añadido a esto, se esgrime internacionalmente que algunos tipos de inmunodeficientes se encuentran en desventajas y no son bien protegidos por las vacunas. Por una parte, se plantea la pobre respuesta inmune frente a inmunógenos vacunales y por otra, la interacción entre las vacunas y los medicamentos que reciben los pacientes, tales como las gammaglobulinas endovenosas que pueden interferir en el mecanismo de acción de la vacuna o aportan de manera periódica anticuerpos específicos frente al virus (1).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) representan un grupo muy heterogéneo en relación a la susceptibilidad a infecciones, así como en la respuesta a las inmunizaciones. Por tanto, la eficacia, la seguridad, las indicaciones y las contraindicaciones de las diferentes vacunas, dependerán del tipo y del grado de afectación inmunológica de cada entidad, así como del tipo de vacuna.

La vacunación anti Covid-19 despertó temores en la población mundial, tanto en pacientes como en profesionales de la salud. Estos temores fueron mayores en personas o familiares de estos cuando eran portadores de IDP (2). Los inmunodeprimidos fueron excluidos de los ensayos clínicos de vacuna a nivel mundial (3,4,5), de manera justificada pues se podían falsear los resultados de eficacia de las mismas. Esto contribuyó a aumentar las dudas y los temores con respecto a vacunar a los pacientes pertenecientes a este grupo sobre todo a la población infantil.

La vacunación se recomienda por parte de la sociedad española de pediatría en pacientes con IDP, aunque es posible que la respuesta inmune pudiera ser sub-óptima. Los españoles además plantean que no es necesario, en general, suspender el tratamiento inmunosupresor (6).

El grado de inmunodeficiencia en los pacientes inmunocomprometidos es variable en dependencia de las condiciones de base, la progresión de la enfermedad y el uso de medicamentos que supriman la respuesta inmune (7,8).

Estos factores, junto con la rápida evolución de los conocimientos científicos sobre Covid-19, aumenta la complejidad de la vacunación y su manejo en los pacientes con IDP. En Canadá se crearon guías específicas para inmunodeficientes con respecto a Covid-19 y a vacunación (9).

La correcta inmunización de los pacientes aquejados de IDP es primordial. Hasta el momento están aprobadas en Cuba tres vacunas anti Covid-19: Abdala, Soberana 02 y Soberana plus, que clasifican como no replicativas por lo que están indicadas en pacientes con inmunodeficiencias, incluso las graves. Estas vacunas no pueden revertir y causar la enfermedad pues son muertas y de subunidades y demostraron seguridad en ensayos clínicos (10,11).

En Cuba se aconseja el uso rutinario de vacunas inactivadas en IDP ya que son seguras y podrían inducir cierta respuesta celular protectora (12). En el caso de la vacunación anti Covid-19 se ha demostrado una respuesta de células T, lo que da más valor a la vacunación incluso en pacientes que no produzcan anticuerpos pues se estimularía la inmunidad celular que es una piedra angular en la defensa antiviral (13).

El desarrollo de vacunas que tiene como diana de su repuesta el SARS-CoV-2 ha sido una herramienta crítica en el control de la pandemia. Sin embargo, la inmunogenicidad y seguridad vacunal en pacientes con errores innatos de la inmunidad, en quienes la respuesta a la vacunación es en ocasiones anormal, es un tema que ha propiciado el desarrollo de un gran número de investigaciones.

Con la introducción de anticuerpos monoclonales efectivos y antivirales para SARS-CoV-2 y el aumento de los títulos específicos de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en la preparación de inmunoglobulinas, el asunto de la inmunoprofilaxis adecuada en esta población se ha tornado interesante (14).

Obtener datos acerca del comportamiento de la vacunación anti Covid-19 en pacientes inmunodeficientes permite: corregir a tiempo pautas vacunales mal aplicadas; coordinar con atención primaria y grupos de pediatría la vacunación beneficiosa y realmente inmunizante para los pacientes inmunodeficientes; e incluso diseñar esquemas particulares para estos pacientes, según el tipo de IDP y sus esquemas particulares de tratamiento.

La identificación y descripción de la vacunación anti Covid-19 en este grupo de alto riesgo permite direccionar hacia ellos recursos específicos, que, si bien no serían suficientes para toda la

población, si serían suficientes en sus casos de encontrarse correctamente identificados y estratificados. Además, la aplicación correcta y efectiva de la inmunización en estos pacientes eleva las coberturas vacunales poblacionales y contribuye al establecimiento de la inmunidad de rebaño. El objetivo de esta investigación fue describir el comportamiento de la vacunación anti Covid-19 en los pacientes con inmunodeficiencias primarias registrados en la provincia de Granma

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño transversal, descriptivo y retrospectivo que, detalló el comportamiento de la vacunación anti Covid-19 entre mayo 2020 y julio 2022 en los pacientes con inmunodeficiencias primarias. El universo existente fue de 36 expedientes clínicos de pacientes con antecedentes diagnósticos de inmunodeficiencias primarias. Como criterios de inclusión, se tomaron en cuenta: que los pacientes hubieran sido diagnosticados como inmunodeprimidos en la provincia Granma entre septiembre de 2012 a junio de 2022, el contar con datos de interés debidamente especificados y el consentimiento informado autorizado, de manera propia o a través de tutores, según el caso. Se agruparon según grupos de edades empleados en la vacunación anti Covid-19 en Cuba, de 2 a 11, de 12 a 18 y de e 19 a 80 años.

Se describió la distribución de las IDP según estos grupos. Se describió la intención de vacunarse y el cumplimiento de esquemas vacunales de tres dosis con inmunógenos cubanos anti Covid-19 y las dosis de refuerzos en los inmunodeficientes con 19 años y más. La reactogenicidad fue descrita. Se exploró la aparición de Covid-19 (PCR para SARS-CoV-2 positivo) en pacientes inmunodeficientes y su relación con el hecho de estar vacunados o no. La administración de esquemas homólogos o heterólogos también fue descrito. Se recogieron los eventos adversos postvacunales. Los datos se recolectaron de las historias clínicas ambulatorias y las tarjetas de vacunación, se confeccionó una base de datos. Se empleó el procesador estadístico SPSS 25.0 y se emplearon las frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS

Los pacientes con inmunodeficiencia primarias se agruparon según los rangos de edades designados en Cuba para la vacunación anti Covid-19, de 2 a 11 años 7 pacientes, de 12 a 18, 13 y de 19 a 80, 16. La aplicación y respuesta a las vacunas varía de un diagnóstico específico de IDP

a otro y según la edad por lo que estos dos aspectos se incluyeron en la investigación y se muestran en la tabla 1.

Se destaca la presencia de seis pacientes con déficit de anticuerpos graves: 1(2.78%) con el diagnóstico de Aganmaglobulinemia ligada al cromosoma X y cinco (16.67%) con Inmunodeficiencia Variable Común (IDVC). También se reporta un paciente con un Síndrome Similar a Ipex (*Ipex-like*) y uno con Candidiasis Mucocutánea, para un 2.78% en cada caso.

De los 36 pacientes incluidos más del 60% de los diagnósticos corresponden a déficit humorales y el 41.67% tiene el diagnóstico de déficit de IgA.

Tabla 1. Tipos de inmunodeficiencias según grupos de edades empleados en la vacunación anti Covid-19 en Cuba

Tipos de inmunodeficiencia/grupos de edades	2 a 11		12 a 18		19 a 80		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Aganmaglobulinemia Ligada al X	1	100	0	0	0	0	1	2,78
Candidiasis mucocutánea	0	0	0	0	1	100	1	2,78
IPEX like	1	100	0	0	0	0	1	2,78
IDVC	0	0	1	16,67	5	83,33	6	16,67
Neutropenias	1	25	2	50	1	25	4	11,11
Hipoplasia tímica/ inmunodeficiencia clínica	0	0	0	0	3	100	3	8,33
Déficit de IgA	3	20	9	60	3	20	15	41,67
Déficit de IgG	1	20	1	20	3	60	5	13,89
Total	7	19,44	13	33,11	16	44,44	36	100

Fuente: Historias clínicas n=36

IPEX-like: similar a síndrome de poli endocrinopatía disregulación y enteropatía ligada al cromosoma X; IDVC: inmunodeficiencia variable común; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.

La tabla 2 muestra por grupo de edades los pacientes con IDP que padecieron Covid-19. El 19.54% de los mismos presentó un PCR positivo a Sars-Cov 2 y el 80.96% permaneció sano durante el tiempo de recolección de datos. De los 7 pacientes que enfermaron, seis (16.67%) lo hicieron antes de vacunarse y solo un caso (2.78%) luego de completar 14 días posteriores a concluir esquema de vacunación.

Tabla 2. Pacientes con inmunodeficiencias primarias que han padecido o no de Covid-19 y su relación con la vacunación

	Padecieron Covid 19						No enfermaron de Covid 19	
	Antes de vacunar		Después de vacunar		Total		N	%
	N	%	N	%	N	%		
2 a 11	1	14,29	0	0	1	19,24	6	85,71
12 a 18	1	7,79	1	7,69	2	15,38	11	84,62
19 a 80	4	25	0	0	4	25	12	75
Total	6	16,67	1	2,78	7	19,54	29	80,96

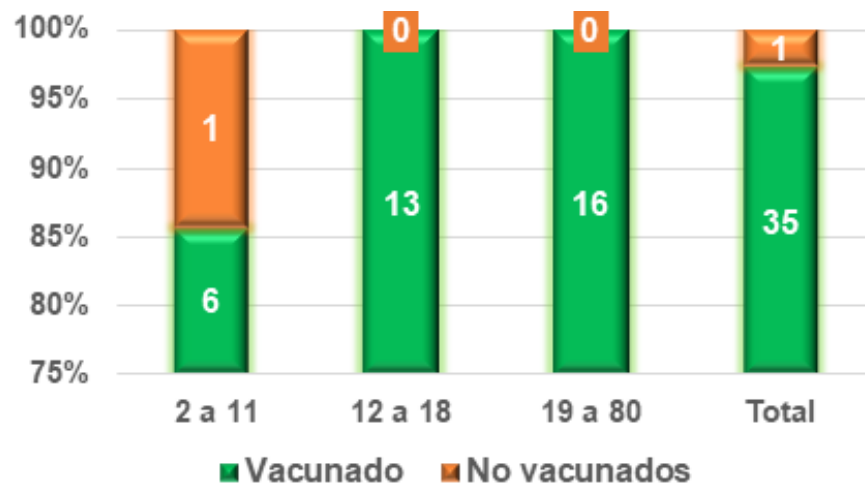
Fuente: Historias clínicas y tarjetas de vacunación

n = 36

Del total de 36 pacientes con IDP el 100% manifestó interés elevado en vacunarse, por sí mismo o por la voluntad expresa de sus tutores. Todos fueron contactados por el servicio de Inmunología para orientar el mejor momento a vacunar. En seis de ellos se orientó el retraso por 15 días con respecto al Hebertrans, el resto se vacunó en el momento en que le correspondió. La resistencia a vacunarse no existió entre los inmunodeficientes.

EL 97.22 % (35 pacientes) fue vacunado con esquema completo de tres dosis y el 100 % de los comprendidos desde 12 hasta 80 años recibió inmunógenos cubanos anti Covid-19. Solo un paciente menor de 11 años dejó de vacunarse, lo que representa un 14.29% dentro de su grupo de edad y un 2.78% del total de inmunodeprimidos. Estos resultados se muestran en el gráfico.

Gráfico.1 Cumplimiento de esquema vacunal de tres dosis anti Covid -19 en pacientes con IDP.



Fuente: Tarjetas de vacunación

En este grupo de pacientes no se reportó evento adverso moderado ni grave. El evento adverso ligero asociado a la vacunación más reportado fue la febrícula que se recogió en tres casos, seguido de dolor en el sitio de inyección con dos pacientes.

Al momento del cierre de recogida de datos, la vacunación de refuerzo anti Covid-19 en Cuba en población infantil no se había realizado. La población entre 19 y 80 años ha recibido entre una o dos dosis de refuerzo. La tabla tres muestra datos de la vacunación de refuerzo en los pacientes con IDP en Granma. De los inmunodeficientes vacunables aptos para reactivación, 15 inmunodeprimidos, (93.75%) la recibieron. Con una dosis 4 pacientes (25%) y con dos administraciones 11, para un 68.75%. El paciente no vacunado, también se incluyó como no reforzado.

Tabla 3. Cumplimiento de la vacunación de refuerzo en pacientes con inmunodeficiencias primarias

	Refuerzo administrado				Sin vacunación de refuerzo	
	Con un refuerzo		Con dos refuerzos		N	%
	N	%	N	%		
2 a 10	0	0	0	0	7	100
12 a 18	0	0	0	0	13	100
19 a 80	4	25	11	68,75	1	6,25
Total	4	11,11	11	30,56	21	58,33

Fuente: Tarjetas de vacunación n = 34

La tabla 4 muestra la administración de esquemas homólogos o heterólogo a los pacientes con IDP. El 100% de los comprendidos entre 2 y 18 años recibió esquemas que incluyen distintas vacunas, en este caso dos dosis de soberana-02 y una de soberana plus en el esquema base. De la población mayor de 19 años incluida en la presente investigación 29 (85.29%) recibió esquemas heterólogos y un 14.71% fue vacunado y reforzado con la misma vacuna.

Tabla 4. Uso de esquemas heterólogo u homólogos en pacientes con inmunodeficiencias primarias

	Esquema heterólogo		Esquemas homólogos	
	N	%	N	%
2 a 10	6	100	0	0
11 a 18	13	100	0	0
19 a 80	10	66,67	5	33,33
Total	29	85,29	5	14,71

Fuente: Tarjetas de vacunación n = 34

Los datos incluyeron 34 pacientes, ya que se descartó al no vacunado y al que no consiguió aplicarse el refuerzo.

DISCUSIÓN

La vacunación preventiva frente a Covid -19 en Cuba se comenzó por grupos poblacionales según edad e inicio según concluían los ensayos clínicos y la entidad regulatoria emitía su autorización. Ocurrió progresivamente comenzando por los adultos hasta llegar a los niños de 2 años de edad. Ningún paciente inmunodeficiente se limitó de la vacunación, esta se realizó en este grupo de riesgo al unísono que en el resto de la población y no se excluyó ningún diagnóstico de inmunodeficiencia en específico por ser las tres vacunas empleadas del tipo no replicativa.

El reporte granmense de inmunodeficiencias primarias muestra mayor número de casos de IDP humorales. Son estas IDP las de más fácil y posible diagnóstico en el medio donde se realizó la investigación. La frecuencia de aparición de los déficits humorales de la inmunidad es mayor según los reportes, internacionales, latinoamericanos y cubanos.

Ponsford *et al*, en Reino Unido, describieron los resultados de la vacunación en 304 pacientes con errores innatos de la inmunidad, de ellos 11 con inmunodeficiencias combinadas y tres pacientes con Aganmaglobulinemia ligada al cromosoma X. También se incluyeron entre las IDP déficit combinado de IgA con IgM y déficit aislado de IgA que fue el de mayor prevalencia. La edad no se asoció a la ausencia de respuesta a vacunas en los inmunodeficientes (15). Se coincide con estos hallazgos sobre todo en los tipos de inmunodeficiencias incluidas y en que la de mayor prevalencia es el déficit de IgA. Del mismo modo en estudio realizado en California para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas Pfizer y moderna se incluyeron 14 pacientes con IDPs de ellos 10 con inmunodeficiencia variable común (IDCV) y cuatro con hipoganmaglobulinemia (16).

En un estudio sobre vacunación en pacientes con IDP se incluyeron 376 de ellos 17 con sospecha clínica , pero sin diagnóstico confirmado, 255 con diagnóstico pero donde no se recoge tipo y 104 que tenían definido con especificidad el tipo y que se distribuyeron en: 73 con IDVC para un 72.3% que fue la IDPs más frecuente entre los adultos en Canadá , 11 pacientes para un 10.9% con hipoganmaglobulinemia, siete pacientes (6.9%) con deficiencia selectiva de algún isotipo de inmunoglobulina y dos pacientes con deficiencia de STAT-1. Además, en menor cuantía con un paciente en cada grupo, también citaron: disfunción de células B, leucemia linfocítica crónica, síndrome de IPEX, inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Omenn, hipoglobulinemia secundaria, enfermedad autoinmune con el HLA-B27 y disganmaglobulinemia (2).

Los resultados que se muestran en Granma son inferiores, lo que se atribuye a que se comparan por esta parte las IDP una provincia con las de un país completo como Canadá que además tiene más desarrollo en el diagnóstico de IDP. También se difiere con los canadienses en la inclusión de enfermedades como las leucemias y enfermedades autoinmunes y que incluyeron solo adultos mientras en el estudio que los autores muestran se exponen todos los mayores de dos años de edad. Se coincide en altos porcentos de inmunodeficiencias humorales y que en ambas se presenta un caso de paciente con inmunodeficiencia por disrregulación.

Durante la pandemia de Covid -19 se ha reconocido como un factor que aumenta la predisposición a enfermar el hecho de padecer de IDP (17,18). En la presente investigación se recogieron los pacientes con IDP que enfermaron de Covid-19 y si fue antes o después de haber sido vacunados.

Los pacientes inmunodeficientes de la presente investigación que enfermaron fueron menos que lo esperado según reportes internacionales (1), se puede deber a la elevada percepción de riesgo con respecto a la Covid y al monitoreo, seguimiento y acompañamiento a estos pacientes por parte del grupo provincial de Inmunología y a que, en los casos indicados se empleó inmunoestimulación profiláctica para poblaciones de riesgo. El hecho de que solo un caso enfermara luego de recibir vacuna se corresponde con la elevada eficacia de los inmunógenos cubanos.

En un estudio longitudinal realizado en Reino Unido, Ponsford *et al*, describieron la vacunación en 304 pacientes con errores innatos de la inmunidad, de ellos, 49 (11.16%) tuvieron diagnóstico molecular confirmatorio de infección por Sars-CoV-2 (15). Los resultados que hoy se muestran en Granma son ligeramente superiores pues el porcentaje de paciente con IDP que enfermaron fue mayor.

Entre los pacientes con IDCV existió un mayor número de individuos que adquirieron la enfermedad y murieron antes de ser vacunados que entre los que habían recibido vacuna. De los once pacientes con IDCV que fallecieron, nueve no habían recibido vacunas y dos sí (15). La presente investigación en Granma no muestra ningún fallecido por Covid-19, ni con IDCV ni con otro tipo de IDP, pero coincide en un mayor número de pacientes que enfermaron sin haber recibido esquema vacunal.

Todos los pacientes con IDP incluidos en la presente investigación, mostraron interés activo en la vacunación, aspecto en el cual se tiene la idea cualitativa de mayor aceptación de la vacunación en

este grupo de pacientes que en la población general. En Cuba no se encontraron estudios que hablen de la aceptación de la vacunación en población general, aunque se sabe que es elevada, no obstante, la disposición absoluta de los pacientes con IDP resalta en la investigación. Se considera que esto se deba a la elevada percepción del riesgo de enfermar en los pacientes inmunodeprimidos y a la confianza en la ciencia cubana y el sistema de salud nacional.

En un estudio realizado en Canadá, de 376 pacientes con IDP, 121 pacientes declararon no desear vacunarse y se clasificaron como resistentes a la vacunación, argumentando entre otras razones. Los efectos adversos a largo plazo de la vacunación, la existencia previa de alergia a otras vacunas, desconocimiento acerca de la vacuna contra Covid-19, no tenían datos suficientes sobre la efectividad y los efectos colaterales de las vacunas (2). El estudio canadiense también reveló una menor resistencia a vacunarse entre los pacientes inmunocomprometidos que en la población general. Este último aspecto es concordante con la investigación que se publica. Se discrepa en cuanto al número de inmunodeficientes que se negaron a la vacunación pues en Granma la totalidad de los pacientes con IDP mostró interés en la inmunoprofilaxis.

El esquema vacunal primario de tres dosis, establecido en Cuba se cumplió en la mayoría de los pacientes con IDP en Granma. El único paciente que no se vacunó tiene el diagnóstico de Agammaglobulinemia de Bruton y se encontraba con síntomas respiratorios en los momentos en los que correspondió vacunar. El paciente perteneciente al grupo de 2 a 12 años recibe cada 21 días tratamiento sustitutivo con Gammaglobulina endovenosas, que en la actualidad contiene anticuerpos anti Sars-CoV-2 (1), se sigue específicamente pues en cada ingreso se monitorea si está o no positivo al virus y se coordinó en su caso el uso de inmunoglobulina hiperinmune para Sars-CoV-2 en caso de enfermar. Se continúa apostando por la vacunación a futuro por la posibilidad de estimular respuesta de células T que sería muy útil en la defensa frente a virus.

No se coincide con un estudio realizado en California donde 3 pacientes con este diagnóstico sí recibieron vacunas (16). Se difiere de la literatura internacional en el hecho de que solo 1 de los 36 pacientes estudiados está recibiendo terapia de reemplazo con Intactglobin (18).

Ponsford *et al* en Reino Unido, describieron la vacunación en 304 pacientes con errores innatos de la inmunidad, de ellos, la totalidad de pacientes con IDPs recibieron vacunación anti Covid 19 (15). Se coincide con los elevados índices de cobertura vacunal en pacientes con IDP.

La presente investigación no coincide con los hallazgos obtenidos en Canadá en 2021, donde de 373 pacientes inmunodeficientes el 79% no recibió vacunas, 74 recibieron una sola dosis y cinco, recibieron dos dosis (2).

Un estudio publicado en junio del 2022 reporta mayores índices de reactividad en inmunodeficientes, pero muy pocos con eventos adversos serios, incluidos pacientes con disregulación inmunológica. El estudio concluyó que, de manera general las vacunas preventivas frente a Covid-19 son seguras en inmunodeficientes e inmunogénicos en la mayoría de los individuos (14).

Múltiples estudios internacionales han demostrado la seguridad de las vacunas anti Covid en inmunodeficientes y un predominio de reacciones ligeras (19).

El evento adverso más frecuentemente reportado en ensayo clínico fase I y IIa de la vacuna cubana soberana-02 fue el dolor local en el sitio de la inyección y no se reportaron eventos serios relacionados con la vacunación. En ensayo clínico fase IIa fue reportado la seguridad de esta vacuna en pacientes entre 60 y 80 años (11). La presente investigación coincide con los ensayos de soberana-02 en los eventos locales relacionados con el sitio de la inyección y discrepa en que muestra la febrícula como el evento adverso más frecuentemente reportado.

También se coincide con lo mostrado en el ensayo clínico fase II del entonces candidato vacunal Abdala que mostró los eventos adversos fueron mínimos fundamentalmente ligeros, relacionados con variaciones locales alrededor de del sitio de la inyección y que resolvían en 24 a 48 horas (10).

Hasta el momento de recolección de los datos, el esquema de refuerzo en Cuba no se había implementado en los menores de 19 años. Todos los datos sobre reactivación se vinculan a los adultos. El Centro para el control y prevención de las enfermedades -CDC- recomienda que los pacientes que presenten un inmunocompromiso moderado o severo, reciban una dosis adicional de refuerzo 28 días después de la segunda dosis (20). Los resultados mostrados por la presente investigación coinciden con esta recomendación, pues todos los vacunados han recibido un esquema primario tres dosis y en los adultos una o dos reactivaciones.

La importancia de la estimulación de la respuesta inmune específica a un antígeno por más de una vez está clara en las explicaciones de la Inmunología Básica. Se logra con administraciones subsecuentes a la primera una respuesta más rápida, más duradera, robusta, con inmunoglobulinas

de la clase IgG. Las células inmunocompetentes como los linfocitos B experimentan maduración de afinidad que eleva la afinidad de los anticuerpos. La respuesta celular a predominio de T, es posible frente a antígenos timodependientes como los incluidos en las vacunas cubanas, pero esta respuesta es mejor y existen mayores posibilidades de su inducción con más de dos exposiciones.

En un estudio de 52 pacientes inmunodeficientes que recibieron esquema base y dosis de reactivación, el 35% (18) de los pacientes con IDP que mostraron una pobre respuesta a la vacunación primaria reportaron un incremento significativo de la misma luego de recibir la reactivación (19).

La vacunación de la población menor de 19 años en Cuba se realizó para todos los individuos con un esquema heterólogo que comprendió dos dosis de soberana-02 y una de soberana plus, que fue uno de los esquemas ensayados y con el que mejores resultados se obtuvieron (11). En los adultos existieron variantes de esquemas homólogos o heterólogo. Tanto en niños como en adulto la selección de esquemas para los pacientes con IDPs fue similar a la de la población general.

Las tres vacunas aplicadas a los pacientes con IDP que se estudiaron tienen en común a la proteína recombinante RBD. La vacuna Abdala obtiene esta estructura polipeptídica a partir de su expresión en células de la levadura *Piccia pastori* (10). La plataforma soberana emplea RBD expresada en células de mamíferos, en el caso de soberana-02 compuesta por 6 moléculas RBD unidas a toxoide tetánico, siendo una vacuna conjugada y en soberana plus un dímero de RBD (11). Cada una expresa epitopes comunes y también epitopes diferentes por lo que la vacunación heteróloga lograría anticuerpos policlonales con especificidad multiepitópica que aumenta las posibilidades de neutralización de la fusión viral.

Barmettler *et al.* y Shields *et al.*, exploraron la inmunogenicidad en adultos de una vacuna de ARN en la reactivación, en paciente con un total de 3 dosis las dos primeras con una vacuna y la tercera con una vacuna diferente (esquema heterólogo) (21,22).

Barmettler *et al.* estudiaron 31 pacientes con IDP, todos con uso de esquema heterólogo y que tuvieron buena respuesta de anticuerpos postvacunales (21), resultados similares a otros estudios que vacunaron al 100% de los niños con IDP con esquemas heterólogo (23).

Un estudio realizado en California y publicado en mayo del 2022 mostró entre otros resultados que, en los 14 pacientes adultos, con defectos funcionales de los linfocitos B se emplearon esquemas homólogos o con Pfizer o con moderna (16).

Dada la elevada mutagenicidad del virus y el surgimiento de nuevas cepas la efectividad de las vacunas puede decrecer y subsecuentemente ser necesarias dosis adicionales de vacunas, especialmente en inmunodeficientes en los que una respuesta inmune disminuida a las vacunas existentes puede darse. Una de las recomendaciones a nivel mundial es el uso de esquema heterólogo (7).

Entre las recomendaciones de la OMS y de países específicos como Canadá, indican una vacunación primaria con tres dosis de vacunas de ARNm. Para esto los individuos inmunocomprometidos que previamente haya recibido 1 o dos dosis de vacunas, ya sea en esquema homólogo o heterólogo deben recibir una reactivación de vacuna de ARNm (24,25). Está pendiente aún determinar si se hará necesaria una vacunación anual para la prevención de Covid-19 como ocurre con la vacuna de influenza y esta decisión involucrará especialmente a los pacientes con algún tipo de inmunosupresión.

Dentro de las limitaciones para la celeridad del estudio se encuentra el hecho de que las historias clínicas de los pacientes con IDP son ambulatorias y eso demora el acceso a ellas. Se estudia una muestra aparentemente pequeña, pero se trata de pacientes con IDP que son enfermedades infrecuentes. Se considera que hubiera sido muy útil la determinación de anticuerpos postvacunales en pacientes con IDP, pero no se dispone de esta determinación de laboratorio de manera local en la provincia. En la investigación mostrada se abordan aspectos cuya extrapolación se dificulta, pues dependen de las condiciones sociales, del sistema de salud y la disponibilidad de vacunas existentes en las regiones donde se quiera reproducir el estudio. No obstante, hacerlo de manera particular, ayuda al seguimiento de este importante y vulnerable grupo poblacional.

CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias de mayor prevalencia son las humorales encabezadas por el déficit de IgA. Todos lo inmunodeficientes mostraron aceptación a la vacuna y solo uno no se pudo vacunar. Las vacunas resultaron seguras y muy poco reactogénicos en pacientes con IDP y en los casos que aparecieron eventos fueron ligeros y no relacionados a la vacunación. Los niños inmunodeficientes

recibieron esquema heterólogo y los adultos ambas variantes de esquema. Fue elevado el nivel de reactivación entre los pacientes inmunodeprimidos en Granma.

AGRADECIMIENTOS

Al Lic. Ramón Luis Fonseca González de la Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo, Granma-Cuba, por la asesoría metodológica brindada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines* (Basel). [Internet] 2021 [acceso 21 Jun 2022];9(6):626. Doi: 10.3390/vaccines9060626.
2. Aberumand, B, Ayoub Goulstone, W, Betschel, S. Understanding attitudes and obstacles to vaccination against COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet] 2022 2021 [acceso 21 Jun 2022]; 18:38. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13223-022-00679-x>
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England J Med* [Internet] 2020 2021 [acceso 21 Jun 2022];383(27):2603-15.
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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* (London, England) [Internet] 2021 [acceso 21 Jun 2022];397:99-111. eng.
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England J Med* [Internet] 2021 [acceso 21 Jun 2022];384 (5):403-16.
6. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus SARS-CoV-2. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. 2021 [acceso 21 Jun 2022]; Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>
7. National Advisory Committee on Immunization. Recommendations on the use of COVID-19 vaccines. Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada, Government of Canada. Published [Internet]. 2021 [acceso 28 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci.html>
8. Gates M, Pillay J, Wingert A, Guitard S, Rahman S, Zakher B, et al. Risk factors associated with severe outcomes of COVID19: An updated rapid review to inform national guidance on vaccine prioritization in Canada. medRxiv. [Internet]. 2021 [acceso 28 Jun 2021];192:

- E1620. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.23.21256014v1.full>
9. Vander Leek TK, Chan ES, Connors L, Derfalvi B, Ellis AK, et al. COVID-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/ immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol*. [Internet]. 2021[acceso 28 Jun 2021];17(1):1–6. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722299/>
 10. Hernández-Bernal F, Ricardo-Cobas MC, Martín-Bauta Y, Navarro-Rodríguez Z, Piñera-Martínez M, Quintana-Guerra J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). *E Clinical Medicine*. [Internet] 2022 [acceso 22 Jun 2022]; 46:101383. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101383.
 11. Eugenia-Toledo-Romaní M, Verdecia-Sánchez L, Rodríguez-González M, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, Paredes-Moreno B, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS CoV-2 vaccine SOBERANA 02 in homologous or heterologous scheme: Open label phase I and phase IIa clinical trials. *Vaccine*. [Internet] 2022 [acceso 21 Jun 2022];40(31):4220-4230. Doi: 10.1016/j.vaccine.2022.05.082.
 12. Macías-Abraham C, Castro-Pacheco B, González-Alemán M, Valcárcel-Sánchez M, Noda-Albelo A, Marsán-Suárez V, et al. Inmunización del enfermo inmunocomprometido en Cuba. Consenso de criterios. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2012 [acceso 21 Jun 2022]; 29 (1). Disponible en:
<http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/49>
 13. Kinoshita H, Durkee-Shock J, Jensen-Wachspress M, Kankate VV, Lang H, Lazarski CA, et al. Robust Antibody and T Cell Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. [Internet] 2021 [acceso 21 Jun 2022];41(6):1146-1153. Doi: 10.1007/s10875-021-01046-y.
 14. Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the Imperfect Immune System: COVID-19 Vaccination in Patients with Inborn Errors of Immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. [Internet] 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 00 (2022) 1–10. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.06.009>Get rights and content

15. Ponsford MJ, Evans K, Carne EM, Jolles S. Immunodeficiency Centre for W, Division of Population M. COVID-19 Vaccine Uptake and Efficacy in a National Immunodeficiency Cohort. *J Clin Immunol*. [Internet] 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 42(4):728-731. Doi: 10.1007/s10875-022-01223-7.
16. Gernez Y, Murugesan K, Cortales CR, Banaei N, Hoyte L, et al. Immunogenicity of a third COVID-19 messenger RNA vaccine dose in primary immunodeficiency disorder patients with functional B-cell defects. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet] 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 10(5): 1385-1388.e2. Disponible en: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/es/Covidwho-1763793>
17. International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies. Joint statement on the current coronavirus pandemic SARS-CoV-2—COVID19 in children and adult patients with Primary Immunodeficiencies (PID). LASID Latin American Society for Immunodeficiencies. [Internet] 2020 [acceso 15 Mar 2022]. Disponible en: https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/11/COVID19_Joint_StatementUpdate4_20201127_FINAL.pdf
18. Meyts I, Buccioli G, Quinti I, Neven B, Fischer A, Seoane E, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol*. [Internet] 2021 [acceso 15 Mar 2022];147(2):520–531. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980424/>
19. Yang LM, Costales C, Ramanathan M, Bulterysa PL, Murugesana K, Schroers-Martin J, et al. Cellular and humoral immune response to SARS-CoV-2 vaccination and booster dose in immunosuppressed patients: An observational cohort study. *J Clin. Virol*. [Internet] 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 153(2022): 105217. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653222001500>
20. Spensley K, Gleeson S, Martin P, Thomson T, Clarke CL, Pickard G, et al. Comparison of Vaccine Effectiveness Against the Omicron (B.1.1.529) Variant in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*. [Internet] 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 7(6): p1406-1409. Doi : 10.1016/j.ekir.2022.04.005

21. Barmettler S, DiGiacomo DV, Yang NJ, et al. Response to SARS-CoV-2 Initial Series and Additional Dose Vaccine in Patients with Predominant Antibody Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. [Internet]. 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 10(6): 1622-1634.e4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8976568/>
22. Shields AM, Faustini SE, Hill HJ, et al. SARS-CoV-2 Vaccine Responses in Individuals with Antibody Deficiency: Findings from the COV-AD Study. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 4:1-12. Doi: 10.1007/s10875-022-01231-7.
23. Parker EPK, Desai S, Marti M, et al. Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2022 [acceso 21 Jun 2022]; 10(3): e326-e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8846615/>
24. Roifman CM, Vong L. COVID-19 vaccination for patients with primary immunodeficiency. *LymphoSign J*. [Internet] 2021 [acceso 21 Jun 2022];8(2):37-45. Disponible en: <https://lymphosign.com/doi/10.14785/lymphosign-2021-0020>
25. National Advisory Co. COVID-19 vaccine: Canadian immunization guide. Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada, Government of Canada. Canadian Immunization Guide : Part 4 - Active Vaccines. Disponible en : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-26-Covid-19-vaccine.html>