

La inmunidad previa al adenovirus y la edad ensombrecen las respuestas inmunes a la vacuna de CanSino Biologics

22/07/2020

En la edición on-line de la revista The Lancet se han publicado los resultados de la fase II de ensayos clínicos de la vacuna de CanSino Biologics que utiliza como plataforma de vehiculización de la proteína S a un adenovirus 5 (Ad5) no replicante. Esta fase II comenzó antes de disponer de los resultados de la fase I de esta misma vacuna y que ya se expusieron en esta Sección previamente, donde se puso de manifiesto que las altas dosis inmunizantes (1.5×10^{11}) se asociaban con un alto riesgo de efectos adversos graves. Es por ese motivo por el que se ha realizado esta fase II con dosis de 5×10^{10} y de 1×10^{11} de partículas víricas, con el objetivo de evaluar la seguridad e inmunogenicidad en una amplia muestra de voluntarios de 18 a 83 años (media de 39.7 años), así como para determinar la dosis apropiada para los futuros estudios de eficacia en esquema de una dosis intramuscular.

Diseñan un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo (excipientes de la misma vacuna sin agentes inmunizantes) en un único centro en la República Popular de China. La seguridad se monitorizó hasta 28 días después de la vacunación. La inmunidad se midió a los 14 y 28 días en los siguientes parámetros: anticuerpos frente al receptor binding domain (RBD) por técnica ELISA, anticuerpos neutralizantes frente a virus SARS-CoV-2 vivo, anticuerpos neutralizantes frente a un pseudovirus (virus de la estomatitis vesicular que

expresa la spike) e inmunidad celular T mediante la expresión de interferón- γ por ELISpot. Midieron, también, los anticuerpos neutralizantes frente al vector (adenovirus 5). El seguimiento de la seguridad e inmunogenicidad se planificó hasta los seis meses.

Se asignaron a grupo vacunal o placebo a 508 voluntarios, de los que 253 recibieron dosis de 1×10^{11} , 129 dosis de 5×10^{10} y 126 placebo. Del total de participantes, el 52% tenían alta inmunidad preexistente frente Ad5 y en el 48% era baja.

A partir del día 14 se detectaron anticuerpos frente a RBD con GMT's de 94.5 y 85.1 para las dosis 1×10^{11} y 5×10^{10} , respectivamente, que aumentaron de manera importante para el día 28 (5 y 3.8 veces más para las dosis altas y bajas, respectivamente). El 96% y el 97% de los que recibieron baja o alta dosis mostraron seroconversión -incremento del título en cuatro veces desde niveles basales- para el día 28. Para este mismo día, ambas dosificaciones vacunales promovieron respuestas significativas de anticuerpos neutralizantes frente a virus SARS-CoV-2 vivo, con seroconversiones del 59% y del 47% para las dosis de 1×10^{11} y 5×10^{10} , respectivamente, y del 85% y 83% de seroconversión para el pseudovirus.

Los participantes con títulos bajos frente a Ad5 prevacunación generaron anticuerpos anti-RBD y neutralizantes, dos veces mayores que aquéllos con títulos altos. Los mayores de 55 años también mostraron menores títulos, a ambas dosis, y particularmente de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivos. Los títulos anti-RBD y neutralizantes a pseudovirus se correlacionaron significativamente con los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a virus vivo, con coeficientes de correlación entre 0.72 y 0.75.

La vacuna Ad5-vectored COVID-19 indujo respuestas celulares significativas frente a la spike en el 90% y en 88% según recibieran dosis altas o bajas de vacuna, respectivamente. El 88% de los que disponían de títulos altos anti-Ad5 previos a

la vacunación mostraron, independientemente de la dosis de vacuna recibida, respuestas positivas de células T IFN- γ y ELISpot. En el día 28 postvacunación, el 95% y el 91% de los de alta o baja dosis, respectivamente, tuvieron bien respuestas T o seroconversión de anticuerpos neutralizantes a virus vivos.

El 72% y el 74% de los que recibieron alta o baja dosis tuvieron al menos un efecto adverso solicitado. Los más frecuentes fueron fatiga (42%-34%), fiebre de cualquier intensidad (32%-16%) y cefalea (28%-29%). El 9% de los de alta dosis tuvieron efectos adversos de grado 3, siendo los más frecuentes la fiebre (8%). La alta preinmunidad a Ad5 y la mayor edad se asociaron significativamente con menores cuadros de fiebre postvacunal.

En la conclusión- discusión, los autores plantean interesantes consideraciones:

- La inmunidad preexistente al vector Ad5 y la mayor edad influyó negativamente en las respuestas inmunes, particularmente en las humorales. De ello se deduce que en los que tienen altos títulos y son mayores de 55 años se podría plantear un esquema de dos dosis.

- Al ser la inmunidad previa la gran limitante del estudio, se podría estudiar un régimen de dos dosis de vacuna separadas por tres o seis meses para mejorar la respuesta inmune, tal y como se hace con la vacuna frente al virus Ébola, donde en aquéllos con altos niveles de anti-Ad5 los títulos de anticuerpos caen de manera importante a los seis meses

- Con la fiebre ocurrió lo contrario. Se asoció a menor edad y a menores títulos anti-Ad5.

- El porcentaje de población mundial con altos títulos de anticuerpos frente a Ad5: se estima un 80% en La India, 78% en Kenia, 67% en Tailandia, 64% en Uganda, 60% en Sudáfrica y menos del 30% en los Estados Unidos.

– Los hallazgos apoyan el paso a fase III de la vacuna a dosis de 5×10^{10} , que puede hacer de ella una potencial candidata para una vacunación de emergencia.

– Como limitaciones, los autores señalan que no se calculó por adelantado el tamaño de la muestra, que todos los participantes eran chinos, que el ensayo no incluyó a niños ni a aquéllos con antecedentes de padecimiento de COVID-19 y que el seguimiento solo duró 28 días.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente