

Primera vacuna frente al SARS-CoV-2 con resultados Peer-Review publicados

25/05/2020

En la edición *on line* de la revista *The Lancet* se publican los resultados de la fase I de una vacuna de vectores víricos, adenovirus tipo 5 no replicante, que codifica la glicoproteína S de la envoltura vírica, desarrollada por el *Beijing Institute of Biotechnology* y *CanSino Biologicals*. Se trata de la primera vacuna de la que se publican resultados en una revista revisada por pares (*peer-review*).

Reclutaron entre el 16 y el 27 de marzo de 2020 a 108 voluntarios sanos de 18 a 60 años (media de 36.3 años) negativos por serología (IgG e IgM) y por PCR al SARS-CoV-2. Se dividieron en tres grupos y cada uno de ellos recibió por vía intramuscular una dosis distinta de antígeno. El objetivo primario fue evaluar la seguridad en los primeros 28 días tras la vacunación. También se estudió la inmunogenicidad midiendo el nivel de anticuerpos frente al *receptor binding domain* (RBD) mediante técnica ELISA y los anticuerpos neutralizantes utilizando virus vivos y pseudovirus.

En el 83% de los que recibieron una dosis baja e intermedia de antígeno se reportó al menos una reacción adversa en los primeros siete días, mientras que llegó al 75% en los que recibieron la dosis alta. La reacción adversa más común fue la de dolor en el lugar de la inyección que se registró en el 54% de los participantes, mientras que las reacciones sistémicas más frecuentes fueron la fiebre menor de 38.5°C (42%, 42% y 56% en los de dosis baja, intermedia y alta, respectivamente), la fatiga (44%), las cefaleas (39%) y las mialgias (17%).

Tuvieron fiebre alta el 6%, 6% y 14% de los que recibieron la dosis baja, intermedia y alta, respectivamente, quizás en relación con la viremia vectorial postvacunal. Los cuadros de fiebre fueron menos frecuentes en los que tenían inmunidad previa a Ad5.

En cuanto a las respuestas inmunes, los anticuerpos ELISA y los neutralizantes aumentaron significativamente en el día 14 para alcanzar el pico de concentración a los 28 días tras la vacunación. Las respuestas de células T CD4⁺ y CD8⁺ con producción de IFN_γ, TNFα e interleukina-2 alcanzaron su pico a los catorce días.

En el apartado de “discusión”, los autores aportan interesantes reflexiones:

- Entre el 44% y el 56% de los participantes tenían anticuerpos neutralizantes preexistentes frente al vector vírico con títulos superiores a 1:200.
- Aunque la vacuna fue bien tolerada, fue elevado el número de participantes con fiebre, fatiga, cefaleas y mialgias, especialmente en los receptores de altas dosis de antígeno vacunal. No obstante, estas reacciones fueron transitorias y autolimitadas, similares en el perfil y en la frecuencia a las vacunas de vectores Ad5 frente al virus Ébola. A la vista de estas reacciones, han decidido seleccionar las dosis bajas e intermedias para los ensayos clínicos fase II.
- La vacuna es inmunógena induciendo respuestas humorales y celulares. Se observaron respuestas de anticuerpos frente a RBD en el 94%-100% de los voluntarios, con alta correlación entre ellos y los títulos de los neutralizantes frente al virus vivo. Aunque todos generaron anticuerpos neutralizantes, el mayor título se observó en los que recibieron la mayor carga antigénica. La proporción de individuos con respuestas celulares osciló entre el 83% y el 97%. Una salvedad en este apartado es la interferencia negativa en ambas respuestas

ejercida por la presencia de inmunidad preexistente frente a Ad5. Un aspecto importante es la posibilidad de una menor inmunogenicidad vacunal a medida que aumentaba la edad del vacunado, y el escaso poder estadístico para detectar fenómenos de *antibody dependent enhancement* (ADE).

Dado que solo midieron las respuestas inmunes hasta los 28 días, tienen previsto analizar los sueros de los participantes a los seis meses.

– Sus hallazgos no les permiten establecer un subrogado sérico de protección frente al SARS-CoV-2, aunque estudios previos con vacunas de vectores víricos frente el SARS-1 y al MERS demostraron un descenso rápido de las respuestas humorales mientras que las respuestas celulares jugaban un importante papel en la inmunidad.

– Estudio con pequeño número de participantes, de corto periodo de seguimiento y sin grupo control, y por último

– Subrayan la muy controvertida posibilidad de un aumento del riesgo de adquisición de HIV-1 asociada al vector Ad5 activador de CD4⁺, por lo que este aspecto se estudiará específicamente en las fases II y III.

Los autores concluyen que todas las novedosas plataformas vacunales puestas en marcha a propósito de la actual pandemia (recombinantes, vectores víricos, SADN y mARN) tienen ventajas y desventajas, pero es muy pronto para predecir cuál será más exitosa.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.