

Vacuna Inactivada frente al SARS-CoV-2

Superada la Fase 2

Clasificación microbiológica de las vacunas		
	<i>Bacterianas</i>	<i>Viricas</i>
Atenuadas	BCG Tifoidea oral	Sarampión Rubeola Parotiditis Varicela Rotavirus Fiebre amarilla Gripe
Inactivadas		
- Células enteras	Tifoidea parenteral Cólera oral	<i>Polio parenteral</i> Hepatitis A Rabia <i>Encefalitis centroeuropea</i> Encefalitis japonesa
- Polisacáridos	Neumococo de 23 serotipos Meningococo A, C, Y y W135	
- Proteínas purificadas	Difteria Tétanos Tosterina acelular	Hepatitis B recombinante Gripe fraccionada y subunidades Papilomavirus humano
- Conjugadas	<i>Haemofilus influenzae</i> tipo b Meningococo C Neumococo de 10 y 13 serotipos Meningococo A, C, Y y W135	
- Proteínas de superficie	Meningococo B	

En cursiva, las vacunas que se obtienen como medicamento extranjero.

Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes. Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials

Shengli Xia, Kai Duan, Yuntao Zhang, Dongyang Zhao, Huajun Zhang, Zhiqiang Xie, Xinguo Li, Cheng Peng, Yanbo Zhang, Wei Zhang, Yunkai Yang, Wei Chen, Xiaoxiao Gao, Wangyang You, Xuewei Wang, Zejun Wang, Zhengli Shi, Yanxia Wang, Xuqin Yang, Lianghao Zhang, Lili Huang, Qian Wang, Jia Lu, Yongli Yang, Jing Guo, Wei Zhou, Xin Wan, Cong Wu, Wenhui Wang, Shihe Huang, Jianhui Du, Ziyang Meng, An Pan, Zhiming Yuan, Shuo Shen, Wanshen Guo, Xiaoming Yang.

JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.15543

Antecedentes: la reciente pandemia del SARS-CoV-2 y sus consecuencias exigen la búsqueda de vacunas que pueden frenar su expansión. Se han publicado datos esperanzadores de ensayos, en Fase 1 y 2, realizados con diferentes vacunas (vacuna recombinante vehiculada por el adenovirus tipo 5 [Ad5], vacuna vehiculada por el adenovirus del chimpancé [ChAdOx1 nCoV-19], y 2 vacunas mRNA). Las vacunas inactivadas se han empleado durante décadas para la prevención de enfermedades respiratorias y, en estudios preclínicos, 2 vacunas inactivadas frente al SARS-CoV-2 han mostrado que pueden proteger a los macacos Rhesus, aunque con diferentes resultados.

Objetivo: investigar, en humanos, la seguridad y la inmunogenicidad provocada por una vacuna inactivada frente al SARS-CoV-2.

Material y método: se plantean dos estudios: uno en Fase 1 y otro en Fase 2. Se reclutaron sujetos de edades comprendidas entre 18 y 59 años que no hubieran contactado ni con el SARS-CoV ni con el SARS-CoV-2. En el estudio en Fase 1, los sujetos fueron aleatorizados a 3 grupos en los que se aplicó intramuscularmente la vacuna a diferentes dosis (2.5, 5 y 10 µg de proteína antigénica por dosis) y un grupo control (se les inyectaba sólo el adyuvante hidróxido de aluminio [alumbre], repitiendo en todos ellos la inyección en 3 ocasiones (los días 0, 28 y 56).

El estudio en Fase 2 aleatorizó a los sujetos en dos grupos diferentes según la secuencia de vacunación (la vacunación consistía en dos dosis intramusculares de 5 µg que en uno de los grupos se inyectaba los días 0 y 14, mientras que en el otro grupo se realizaba los días 0 y 21). En cada uno de los 2 grupos, la vacuna versus el alumbre se aleatorizó con un ratio 3:1.

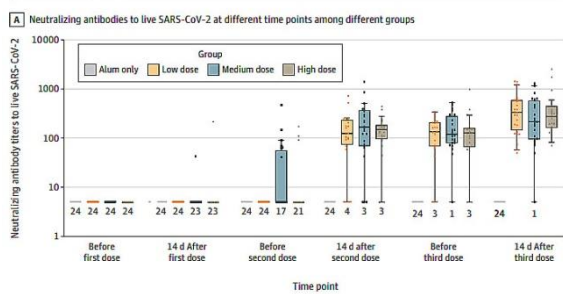
Resultados: en Fase 1 se incluyeron 96 sujetos, con una media de edad de 41,2 (9,6) años, siendo el 60,4% mujeres. En la Fase 2 se incluyeron 224 sujetos, con una edad media de 43,6 (9,1) años de edad, siendo el 63,4% mujeres.

Seguridad: en los 7 días que seguían a cada una de las inyecciones, en el conjunto de ambas Fases, el 15% de los sujetos refirieron alguna reacción adversa. La reacción adversa más frecuente fue dolor en el punto de inyección (14 en fase 1 y 21 en fase 2) y fiebre (2 en fase 1 y 8 en fase 2) seguidos, en menor cuantía por fatiga, cefalea, náuseas y vómitos, prurito, enrojecimiento o hinchazón en el punto de inyección, siendo todos ellos catalogados como leves, transitorios, auto limitados y sin precisar tratamiento.

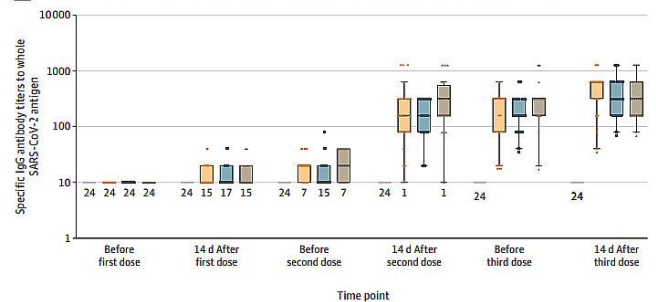
Eficacia: el artículo recoge los resultados tanto en Fase 1 como en la Fase 2.

Anticuerpos resultantes de la respuesta a los 14 días tras las 2 dosis en la Fase 2				
	Grupo días 0 y 14		Grupo días 0 y 21	
	Dosis 5 µg (n = 42)	Sólo Alumbre (n = 14)	Dosis 5 µg (n = 42)	Sólo Alumbre (n = 14)
Anticuerpos Neutralizantes frente al SARS-CoV-2 vivo				
Títulos (media geométrica) (95% CI)	121 (95-154)	5 (5-5)	247 (176-345)	5 (5-5)
Ratio (media geométrica) (95% CI)	24.1 (19.0-30.7)	NA	49.3 (35.2-69.0)	NA
Tasa Seroconversión, % (95% CI)	97.6 (67.7-100.0)	0	97.6 (67.7-100.0)	0
Respuesta de Antígenos específicos IgG de unión frente al antígeno SARS-CoV-2 completo				
Títulos (media geométrica) (95% CI)	74 (56-97)	10 (10-10)	215 (157-296)	10 (10-10)
Ratio (media geométrica) (95% CI)	7.4 (5.6-9.7)	NA	21.5 (15.7-29.6)	NA
Tasa Seroconversión, % (95% CI)	85.7 (57.7-100.0)	0	100.0 (60.0-100.0)	0

Figure 2. Antibody Responses at Different Time Points in the Phase 1 Trial



B Specific IgG antibody responses to whole SARS-CoV-2 antigen at different time points among different groups



A destacar:

- estudio en fase 1 y 2 de una vacuna frente a la COVID-19 utilizando virus inactivado, siendo bien tolerada en todas las dosis utilizadas independientemente de la secuencia temporal utilizada.

- la incidencia de reacciones adversas fue del 15%, siendo inferior al 60%-100% referido en trabajos previos utilizando otras vacunas frente a la COVID-19.

- las reacciones adversas fueron leves, transitorias, auto limitadas y sin precisar tratamiento.

- la mayor respuesta de los anticuerpos se produjo cuanto mayor fue el intervalo entre la primera y segunda inyección (21-28 días vs 14 días), iniciando su elevación tras la segunda inyección e incrementándose los niveles tras la tercera inyección, lo que implicaría aconsejar el empleo de dosis de recuerdo.

- se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna persistirán en el tiempo o, si esto no ocurriera, si las células T con memoria y larga presencia pudiera afectar la susceptibilidad y la patogénesis de la infección por el SARS-CoV-2. Para resolver este punto se ha programado la revisión de los sujetos participantes 1 año tras la vacunación.

- los autores plantean limitaciones a los resultados publicados como son el tratarse de un análisis intermedio que hay que valorar con cuidado y que tiene su utilidad para marcar las pautas de la posterior Fase 3; no se recogen otras pautas de vacunación realizadas durante el estudio así como la prolongación del seguimiento que podrán esclarecer (cuando se publiquen) algunos aspectos sobre la vacuna y, por último, los datos presentados no aclaran si la vacuna protegerá a los sujetos de la COVID-19.