

Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una vacuna COVID-19 vectorizada por adenovirus tipo 5 recombinante: el primer ensayo en humanos de aumento de dosis, de etiqueta abierta, no aleatorizado

Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial

Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia, Hu-Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen

TheLancet. Published online May 22, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

Antecedentes: la COVID-19 ha irrumpido con gran contagiosidad y agresividad, propagándose a lo largo de todo el mundo. No se ha determinado tratamiento específico alguno limitándose su abordaje a contrarrestar las manifestaciones que, secuencialmente, se vayan produciendo. Junto a la identificación y desarrollo de tratamientos específicos la gran esperanza se centra en la investigación, identificación y desarrollo de una vacuna que proteja frente al SARS-CoV-2. Más de 100 vacunas se encuentran en la primeras fases de investigación, utilizando diferentes tecnologías (vacunas DNA y RNA, vacunas vehiculizadas por otros vectores, vacunas recombinantes, o las basadas en cultivos celulares), dependiendo el tiempo para su comercialización de los problemas inherentes a la propia investigación y de la obtención de los permisos necesarios, especialmente en aquellas que empleen tecnologías novedosas (Amanat F y Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>).

En el presente artículo se muestran los primeros resultados de una vacuna frente al SARS-CoV-2, tratándose de una vacuna recombinante vehiculizada a través del vector adenovirus tipo 5 (Ad5) que expresa la glicoproteína de la espiga, basados en un estudio realizado en Wuhan, China.

Objetivo: el objetivo primario fue la aparición de reacciones adversas durante los 7 días post-vacunación. El objetivo secundario incluía la valoración de cualquier alteración analítica al séptimo día tras la vacunación y el seguimiento durante 28 días para detectar la aparición de cualquier efecto adverso. Para valorar la respuesta inmunitaria humoral se valoraron, mediante técnicas ELISA, los títulos de anticuerpos específicos frente al RBD (dominio de unión al receptor) y a la glicoproteína S de la espiga, y los de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 y a un pseudovirus (el pseudovirus de la estomatitis vesicular expresa la glicoproteína de la espiga).

Material y método: estudio en fase 1 de una vacuna (vehiculizada como vector en el adenovirus tipo 5) frente al SARS-CoV-2 con escalamiento de dosis, abierto, no aleatorizado y realizado en un centro de rehabilitación en Wuhan, China. Los sujetos incluidos tenían una edad entre 18 y 60 años, todos ellos sanos y sin diagnóstico previo de COVID-19 (previamente a la inclusión se dictaminó la negatividad de la IgM e IgG específicas y de la RT-PCR en muestra faríngea o en el esputo y anal, y se realizó un TAC de pulmón para descartar lesiones propias de la COVID-19).

Los sujetos incluidos se dividieron en tres grupos para testar tres dosis diferentes de la vacuna, iniciando la prueba por la dosis más baja. La prueba se realizaba de modo seriado con un retraso de 3 días entre los grupos, para detectar la posible aparición de efectos secundarios graves que obligaran a detener la prueba.

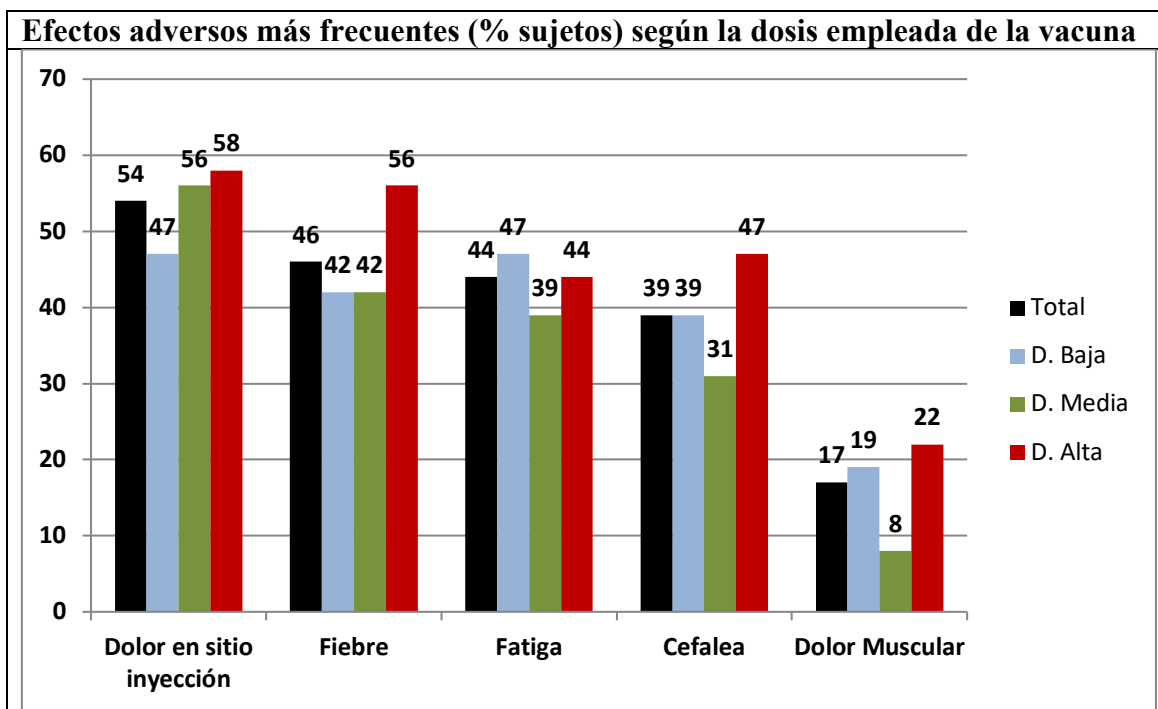
La respuesta de anticuerpos positiva se definió como el incremento de al menos cuatro veces en los títulos de anticuerpos respecto a los que tuvieran previamente a la vacunación. Los resultados de la respuesta inmune se estratificaron en función de que los títulos basales de anticuerpos neutralizantes frente al adenovirus 5 presentaran niveles bajos o negativos ($\leq 1:200$) o altos ($> 1:200$).

El análisis se realizó por intención de tratar.

Resultados: se incluyeron 108 sujetos de manera secuencial asignando a 36 al grupo de dosis baja de la vacuna (33%), 36 a la dosis media (33%) y 36 a la dosis alta (33%).

Efectos secundarios:

En 87 sujetos se detectó al menos una reacción adversa en los primeros 7 días tras la vacunación sin que existieran diferencias significativas entre los tres grupos. Todos los eventos adversos se catalogaron como leves-moderados, desapareciendo en 24-48 horas. En la siguiente gráfica se presentan los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia.



Entre los efectos adversos que se presentaron, aunque con menor frecuencia, también se encontraron: induración, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de la inyección, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, faringodinia, tos, mareos o alteraciones en las mucosas.

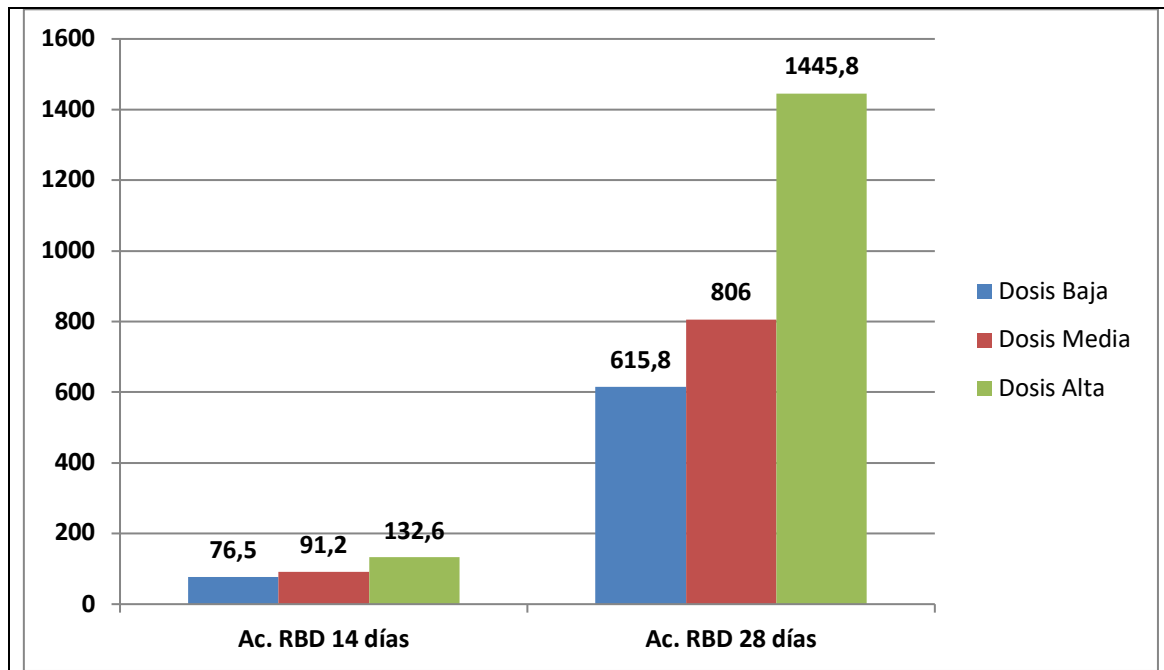
La analítica de control, realizada a los 7 días tras la vacunación, mostró elevación leve-moderada de la bilirrubina en 9 sujetos (8%), de la alanina aminotransferasa (ALT) en 10 sujetos (9%) y 4 sujetos (4%) presentaron hiperglucemia, aunque ninguna de ellas se consideró como clínicamente significativa.

Los efectos adversos se observaron con menor frecuencia en aquellos sujetos que tenían, previamente a la vacunación, títulos de anticuerpos elevados frente al adenovirus 5 (>1:200) al compararlo con los que tenían niveles bajos (≤ 1:200).

Generación de anticuerpos:

Se observó, en los 3 grupos, una rápida respuesta a partir del día 14 tras la vacunación de los anticuerpos frente al RBD.

Niveles de anticuerpos frente al RBD mediante técnica ELISA (media geométrica)



Un incremento ≥ 4 veces de anticuerpos frente al RBD se alcanzó a los 14 días en el 44% de los sometidos a dosis baja de la vacuna, en el 50% con dosis media y en el 61 % en aquellos sometidos a dosis alta, mientras que a los 28 días se produjo en el 97% de los sometidos a dosis baja, 94% con dosis media y al 100% con dosis altas.

Los anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2, inexistentes antes de la vacunación, tuvieron un incremento moderado en los primeros 14 días alcanzando su pico el día 28 tras la vacunación.

Mediante la técnica ELISA se observó una correlación positiva moderada de 0.749 entre los títulos de los anticuerpos frente al RBD y los neutralizantes frente al virus vivo, y del 0.753 entre los anticuerpos frente a la glicoproteína S de la espiga y los neutralizantes frente al virus ($P < 0.0001$). Los títulos de anticuerpos neutralizantes frente al pseudovirus también presentaron una buena correlación con los medidos frente al SARS-CoV-2.

En aquellos sujetos en los que ya existían, previamente a la vacunación, anticuerpos neutralizantes frente al adenovirus 5 la seroconversión de los anticuerpos neutralizantes post-vacuna se veía comprometida, independientemente de la dosis que se hubiera empleado. La seroconversión de los anticuerpos neutralizantes fue menor en los sujetos entre 45-60 años de edad respecto a los más jóvenes. Los anticuerpos neutralizantes frente al adenovirus 5 aumentaron significativamente tras la vacunación.

La respuesta de las células T fue significativamente mayor en el grupo de dosis alta respecto al de dosis baja, pero no lo fue respecto a la dosis media. Se observó una pequeña disminución de la respuesta a los 28 días de la vacunación. El tener previamente anticuerpos frente al adenovirus 5 también disminuyó la respuesta de las células T.

A destacar:

- primeros resultados sobre la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna frente al SARS-CoV-2.
- la pauta de vacunación era de dosis única
- los eventos adversos observados se catalogaron como leves-moderados y cedieron en 48 horas.

- La vacuna frente a COVID-19 vehiculada por el vector Adenovirus 5 mostró una respuesta rápida de la inmunidad, induciendo respuesta humoral y de células T en la mayoría de los participantes.
- una única dosis de la vacuna fue capaz de obtener un incremento de 4 veces en los anticuerpos frente a RBD en el 94-100% de los sujetos, y en los anticuerpos frente al virus vivo en el 50-75% de los participantes.
- limitaciones al estudio señaladas por los autores serían: el pequeño tamaño de la muestra, el corto periodo de seguimiento y la no existencia de un grupo control