

# La Vacuna *más Moderna* en la confrontación con el SARS-CoV-2

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

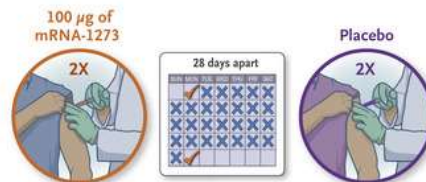
## RESEARCH SUMMARY

### Efficacy and Safety of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

#### CLINICAL PROBLEM

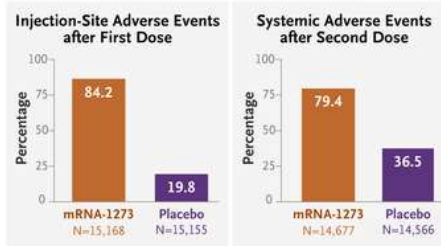
The Covid-19 pandemic continues and expands. Additional data regarding vaccines to prevent symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection are needed. The mRNA-1273 vaccine is a lipid-encapsulated mRNA vaccine encoding the prefusion stabilized spike protein of SARS-CoV-2.



#### CLINICAL TRIAL

A randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of mRNA-1273.

30,420 participants  $\geq 18$  years old were assigned to receive either the vaccine or placebo in two intramuscular injections 28 days apart. Participants were followed for safety and the development of laboratory-confirmed, symptomatic Covid-19 over a median of 2 months after the second dose.



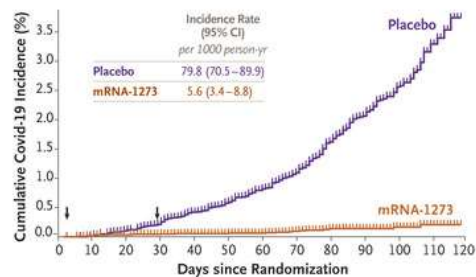
#### RESULTS

##### Safety:

Vaccine recipients had higher rates of local reactions (e.g., pain, erythema, swelling) and systemic reactions (e.g., headache, fatigue, myalgia) than placebo recipients. Most reactions were mild to moderate and resolved over 1–3 days.

##### Efficacy:

The incidence of Covid-19 was lower among vaccine recipients than among placebo recipients as early as 14 days after the first dose. Protection in the vaccine group persisted for the period of follow-up.



#### LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

Further study is required to understand the following:

- Safety and efficacy over a longer period of time, in a larger population, and in pregnant women and children.
- Whether the vaccine protects against asymptomatic infection and transmission to unvaccinated persons.
- How to care for those who miss the second vaccine dose.

|                      | mRNA-1273 Vaccine<br>N=14,550 | Placebo<br>N=14,598 |
|----------------------|-------------------------------|---------------------|
| Symptomatic Covid-19 | 11                            | 185                 |
| Severe Covid-19      | 0                             | 30                  |

Vaccine efficacy of 94.1% (95% CI, 89.3–96.8%;  $P < 0.001$ )

#### CONCLUSIONS

Two doses of a SARS-CoV-2 mRNA-based vaccine were safe and provided 94% efficacy against symptomatic Covid-19 in persons 18 or older.

Links: Full article | NEJM Quick Take | Editorial

## **Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine**

L.R. Baden, H.M. El Sahly, B. Essink, K. Kotloff, S. Frey, R. Novak, et al.

**N Engl J Med.** 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.

**Antecedentes:** la COVID-19 ha ocasionado consecuencias devastadoras a nivel mundial. La aplicación de medidas de protección (distanciamiento social, uso de mascarillas, lavado de manos y la realización de pruebas de detección del virus en sujetos sintomáticos y asintomáticos, junto a la detección de contactos) han sido capaces de limitar pero no detener la expansión de la pandemia, debido a la desigual aplicación de las mismas. Ante la insuficiencia de tratamientos eficaces, se precisa crear vacunas, seguras y eficaces, que reduzcan la morbilidad y la mortalidad asociadas al COVID-19.

**Objetivo:** evaluar la seguridad y la eficacia de la vacuna mRNA-1273 en la prevención de la infección por el SARS-CoV-2.

**Material y método:** estudio en fase 3, aleatorizado, estratificado, ciego para el observador, utilizando la vacuna mRNA-1273 (vacuna mRNA, encapsulada en una nanopartícula lipídica, que expresa la glicoproteína de la espícula estabilizada previa a la fusión) controlado frente a placebo (suero salino), utilizada en dos dosis inyectadas en deltoides con una diferencia de 28 días. Se incluyeron sujetos con edades por encima de los 18 años, sin infección conocida por el SARS-CoV-2, y que estuvieran en posición o circunstancias de contagiarse por el virus o/y de desarrollar las formas graves de la enfermedad. Se incluyeron 30.420 sujetos, estratificados según la edad y ciertas circunstancias (personas de  $\geq 65$  años de edad-24,8%-; personas de  $< 65$  años vulnerables-16,7%- y  $< 65$  años no vulnerables-58,6%-\*), que fueron aleatorizados al grupo mRNA-1273 (n=15.210) o al grupo placebo (n=15.210). El criterio de valoración principal fue la **prevención de la enfermedad sintomática** por COVID.19 pasados 14 días de la administración de la segunda dosis.

*\* Los participantes menores de 65 años se clasificaron como vulnerables (con riesgo de Covid-19 grave) si tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo, según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) disponibles en el momento del diseño del ensayo: enfermedad pulmonar crónica (p. ej., enfisema, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística, o asma moderada a grave); enfermedad cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad congénita de las arterias coronarias, cardiomiopatías o hipertensión pulmonar); obesidad grave (índice de masa corporal [el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros]  $\geq 40$ ); diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional); enfermedad del hígado; o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.*

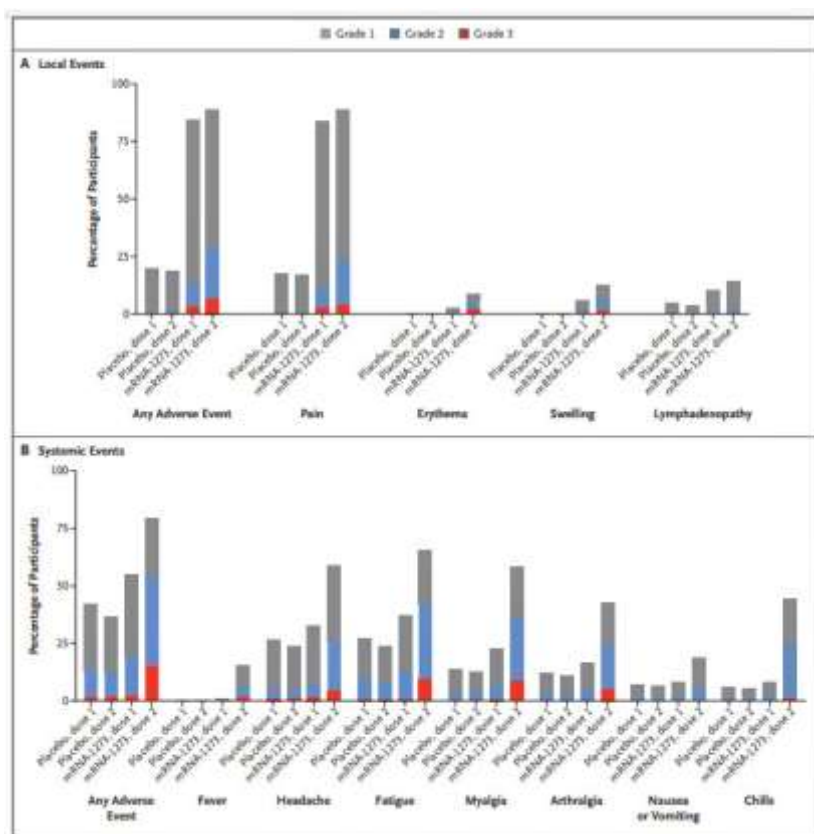
**Resultados:**

**Más del 96% de los participantes recibieron ambas inyecciones y el 2,2% tenía evidencia (serológica, virológica o ambas) de infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio.**

**Sobre Seguridad:** La seguridad se evaluó en todos los participantes de la población de seguridad solicitada (es decir, aquellos que recibieron al menos una inyección e informaron un evento adverso solicitado).

❖ **La reactogenicidad transitoria moderada después de la vacunación ocurrió con más frecuencia en el grupo de ARNm-1273. Los eventos adversos graves fueron raros y la incidencia fue similar en los dos grupos.** Las reacciones adversas registradas, tanto locales como sistémicas en el grupo mRNA-1273, fueron más frecuentes entre los sujetos jóvenes (18-65 años) que entre los mayores ( $\geq 65$  años), y menos frecuentes en los sujetos que basalmente eran positivos al SARS-CoV-2 (en el 2,2% de los participantes se halló evidencia serológica, virológica o ambas de infección por SARS-CoV-2) en comparación a los que no lo eran.

- **Reacciones locales investigadas:** registradas durante los 7 días siguientes a cada una de las dosis. En el grupo mRNA-1273 eran:
  - Más frecuentes que en el grupo placebo (84,2% vs 19,8% tras la 1ª dosis y 88,6% vs 18,8% tras la 2ª dosis).
  - Caracterizadas por eritema, induración e hipersensibilidad local, que se resolvía a los 4-5 días, siendo la queja más frecuente el dolor en el lugar de inyección (86%).
  - La mayoría de las reacciones comunicadas eran grado 1-2, con una duración de 2,6 días tras la primera dosis y 3,2 tras la segunda.
  - La reacción local tras la vacuna apareció de forma retardada,  $\geq 8$  días, en el 0,8% de los sujetos tras la 1ª dosis y el 0,2% tras la 2ª dosis.
  
- **Reacciones sistémicas investigadas:**
  - Más frecuentes en el grupo mRNA-1273 tanto tras la primera dosis (54,9% vs 42,2% del grupo placebo) como de la segunda dosis (79,4% vs 36,5% del grupo placebo).
  - La severidad de los eventos sistémicos se incrementó tras la segunda dosis en el grupo mRNA-1273, con incremento en la proporción de eventos grado 2 (16,5% tras la 1ª dosis vs 38,1% tras la 2ª dosis), y los de grado 3 (de 2,9% a 15,8%).
  - Los eventos adversos se prolongaron durante 2,6 y 3,1 días tras la 1ª y 2ª dosis.



- **Eventos adversos no solicitados:** reportados durante los 28 días tras la inyección, se presentaron con similar frecuencia entre los dos grupos (mRNA-1273 o placebo).
  - En su conjunto, la incidencia de eventos adversos **severos** fue mayor en el grupo mRNA-1273 (0,5%) vs el grupo placebo (0,2%).
  - Los eventos que con mayor frecuencia (>1%) se asociaron con el tratamiento recibido fueron: **Fatiga** (1,5% en grupo mRNA-1273 vs 1,2% en grupo placebo) y **Cefalea** (1,4% vs 0,9% en grupo placebo).
  - Los eventos adversos que alcanzaron severidad grado 3 se presentaron con similar frecuencia (1,5% en grupo mRNA-1273 y 1,3% en grupo placebo), así como los eventos adversos **atendidos** (9,0% vs 9,7%) y el de eventos adversos **graves** (0,6% en ambos grupos).
  - Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron en el 1,5% en grupo mRNA-1273 y de 1,1% en grupo placebo.
  - Se diagnosticó Parálisis de Bell en 3 pacientes en el grupo mRNA-1273 y en 1 sujeto en el grupo placebo.
  - Los eventos adversos considerados como relacionados con el tratamiento se produjeron en el 8,2% en grupo mRNA-1273 y en el 4,5% en grupo placebo.
  - 3 **fallecidos** en el grupo placebo (1 perforación intestinal, 1 parada cardiorespiratoria y 1 síndrome inflamatorio sistémico grave en un paciente con leucemia linfocítica crónica con rash bulloso difuso) vs 2 en el grupo mRNA-1273 (1 parada cardiorespiratoria y 1 suicidio).

### ❖ Sobre Eficacia

. La enfermedad sintomática por Covid-19 se confirmó en 185 participantes en el grupo placebo (56,5 por 1000 personas-año; intervalo de confianza [IC] del 95%, 48,7 a 65,3) y en 11 participantes en el grupo de ARNm-1273 (3,3 por 1000 personas- años; IC del 95%, 1,7 a 6,0); la eficacia de la vacuna fue del 94,1% (IC del 95%, 89,3 a 96,8%; P <0,001). La eficacia fue similar en todos los análisis secundarios clave, incluida la evaluación 14 días después de la primera dosis, análisis que incluyeron participantes que tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio, y análisis en participantes de 65 años o más. Covid-19 severo ocurrió en 30 participantes, con una muerte; los 30 estaban en el grupo placebo.

*La eficacia de la vacuna se evaluó en la población de análisis completo (participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de ARNm-1273 o placebo), la población modificada por intención de tratar (participantes en la población de análisis completo que no tenían evidencia inmunológica o virológica de Covid -19 el día 1, antes de la primera dosis), y la población por protocolo (participantes en la población por intención de tratar modificada que recibieron dos dosis, sin grandes desviaciones del protocolo). El criterio de valoración principal de la eficacia en los análisis intermedios y primarios se evaluó en la población por protocolo.*

- Eficacia de la vacuna mRNA-1273 para prevenir casos de COVID-19 sintomáticos\* a partir del día 14 tras 2ª dosis (análisis por protocolo) en pacientes basalmente seronegativos:

**94.1%** (IC 95% 89,3-96,8%; P < 0.001)

*\*Los casos de Covid-19 se definieron como ocurridos en participantes que tenían **al menos dos de los siguientes síntomas**: fiebre (temperatura  $\geq 38^{\circ}$  C), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta o nuevo trastorno olfativo o del gusto, o como ocurriendo en aquellos que tenía al menos un signo o síntoma respiratorio (incluida tos, dificultad para respirar o evidencia clínica o radiográfica de neumonía) **y al menos un hisopo** nasofaríngeo, hisopo nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si el participante fue hospitalizado) **que resultó positivo para el SRAS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)***

- Eficacia de la vacuna mRNA-1273 a partir del día 14 tras la 1ª dosis:  
**95,2%** (IC 95% 91,2-97,4%)

- Eficacia de la vacuna mRNA-1273 en prevenir formas graves de la COVID-19:

**100%** (IC no pudo calcularse al 1.0))

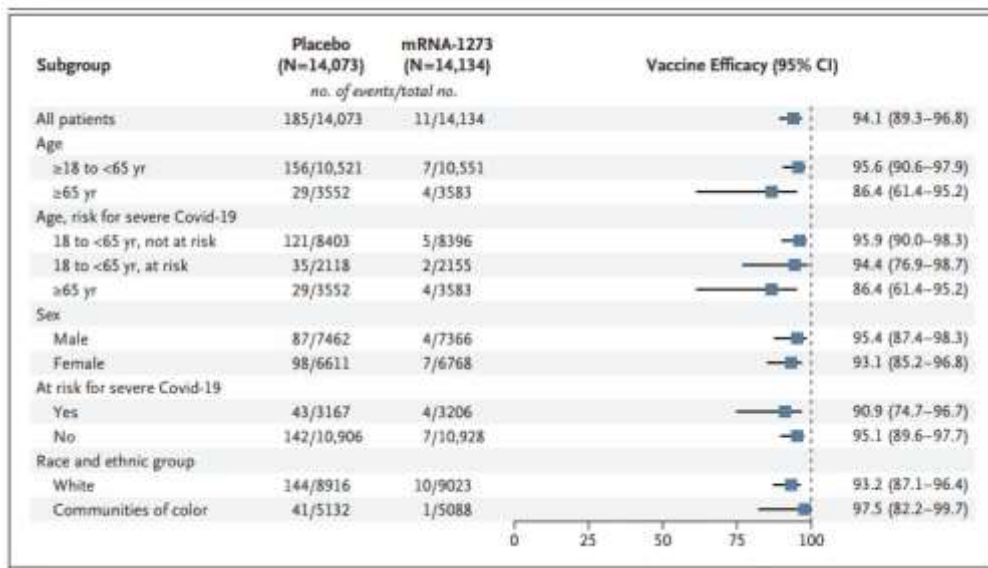
*\*Covid-19 grave definido por uno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto; frecuencia cardíaca igual o superior a 125 latidos por*

minuto; saturación de oxígeno al 93% o menos mientras el participante respiraba aire ambiente al nivel del mar o una relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado por debajo de 300 mm Hg; insuficiencia respiratoria; síndrome de distrés respiratorio agudo; evidencia de shock (presión arterial sistólica <90 mm Hg, presión arterial diastólica <60 mm Hg o necesidad de vasopresores); disfunción renal, hepática o neurológica aguda clínicamente significativa; ingreso a una unidad de cuidados intensivos; o muerte

- Eficacia de la vacuna mRNA-1273 en pacientes que basalmente eran seropositivos:

**93,6%** (IC 95% 88,6-96,5%)

- Todos los resultados eran extensibles a los subgrupos analizados con matices, or ejemplo: para los de 65 años o más la eficacia fue del 86,4%
- 



### A destacar:

- La vacuna mRNA-1273 (dos dosis de 100 µg, con un intervalo de 28 días entre ellas) ha mostrado que es segura y con una eficacia del 94,1% para prevenir la enfermedad por COVID-19, incluida la enfermedad grave, durante su seguimiento a corto plazo (2 meses), siendo extensible sus resultados a la totalidad de los subgrupos evaluados.

--El ensayo COVE está en curso y el seguimiento longitudinal permitirá una evaluación de los cambios de eficacia a lo largo del tiempo y en condiciones epidemiológicas cambiantes.

-Los casos acumulados de COVID-19 en ambos grupos comenzaban a divergir a los 14 días tras la primera dosis.

- La vacuna mRNA-1273 se suministra en viales multi-dosis (10 dosis) conteniendo una suspensión congelada (entre -25° y -15°C) que ha de ser descongelada previamente a su administración (de cada vial sólo se pueden extraer un máximo de 10 dosis de 0,5 mL cada una, pudiendo mantenerse el vial iniciado a temperatura ambiente (entre 2° y 25°C)

durante 8 horas, momento en el que hay que desecharlo). No precisa dilución. Los viales no iniciados pueden almacenarse en refrigeración (2-8°C) durante 30 días<sup>1</sup>.

- Las reacciones anafilácticas<sup>1,2</sup>: son poco frecuentes, pero se han observado cuadros de anafilaxia tras la vacunación en población general al utilizar vacunas mRNA (tanto la mRNA-1273 de Moderna como con la vacuna BNT162b2 mRNA de Pfizer-BioNTech), probablemente en relación con uno de los excipientes (polyethylen-glycol 2000 conjugado con lípidos)<sup>3</sup>.

- Se ha estimado que la vacuna BNT162b2 mRNA (la inicialmente utilizada de las vacunas mRNA) incrementaba el riesgo de anafilaxia, multiplicándolo por 10 en comparación con otro tipo de vacunas (1/100.000 vs 1/1.000.000)

- El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha emitido unas consideraciones clínicas ante la utilización de vacunas mRNA en las que<sup>4</sup>:

- Recomienda control estricto durante 15 minutos tras la vacunación como norma general.

- Contraindica el uso de las vacunas mRNA frente a COVID-19, en aquellas personas con reacción anafiláctica frente a alguno de los componentes de la vacuna o historia de reacciones inmediatas asociadas con el uso de PEG.

- recomienda aplazar el uso de la vacuna o al menos extender el control estrecho durante 30 minutos en el caso de ser vacunado si previamente había presentado anafilaxia con otras vacunas o con tratamientos inyectados.

- Recomienda extender el control estrecho a 30 minutos tras la vacunación en aquellos casos de alergia a medicación oral, a alimentos, mascotas, insectos, venenos, látex, etc. o ante la existencia de historia familiar de alergias.

-El hallazgo anecdótico de un ligero exceso de parálisis de Bell en este ensayo y en el ensayo de la vacuna BNT162b2 despierta la preocupación de que pueda ser más que un evento fortuito, y la posibilidad requiere una estrecha vigilancia

-Las limitaciones clave de los datos son la corta duración del seguimiento de seguridad y eficacia. El estudio COVE está en curso y se prevé una duración de seguimiento de 2 años, con posibles cambios en el diseño del ensayo para permitir la retención de los participantes y la recopilación continua de datos.

Además, aunque el estudio mostró que la vacuna con ARNm-1273 reduce la incidencia de infección sintomática por SARS-CoV-2, **los datos no fueron suficientes para evaluar la infección asintomática**, aunque los resultados de un análisis exploratorio preliminar sugieren que se puede lograr cierto grado de prevención después de la primera dosis. Se está evaluando la incidencia de infección asintomática o subclínica y la diseminación viral después de la infección, para determinar si la vacunación afecta la infecciosidad.

---

<sup>1</sup> Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. [Moderna Vaccine FDA.pdf](#)

<sup>2</sup> Baden L.R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. Supplementary Appendix. N Engl J Med 2020. [Moderna Vacuna appendix.pdf](#).

<sup>3</sup> Mariana C. Castells, M.D., Ph.D., and Elizabeth J. Phillips, M.D. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMra2035343.

<sup>4</sup> CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. December 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>.

El número relativamente menor de casos que ocurrieron en adultos mayores y en participantes de minorías étnicas o raciales y el pequeño número de personas previamente infectadas que recibieron la vacuna limitan las evaluaciones de eficacia en estos grupos. Los datos a más largo plazo del ensayo en curso pueden permitir una evaluación más cuidadosa de la eficacia de la vacuna en estos grupos. Las mujeres embarazadas y los niños fueron excluidos de este ensayo y se planea una evaluación adicional de la vacuna en estos grupos.

- La editorial en NEJM a la vacuna de Pfizer-BioNTech planteaba algunas consideraciones extensibles a otras vacunas frente al SARS-CoV-2<sup>5</sup>:

- Posibilidad de aparición de nuevos eventos adversos cuando se prolongue el seguimiento y se extienda el uso de la vacuna.

- ¿Qué ocurrirá con los sujetos que no se pongan o no se les pueda poner la segunda dosis?

- ¿Cuanto tiempo durará la eficacia de la vacuna?

- ¿Prevedrá la vacuna las formas asintomáticas y la transmisión de la infección?

- ¿Protegerá la vacuna a los grupos no incluidos en el estudio (niños, mujeres embarazadas, pacientes inmunocomprometidos).?

---

<sup>5</sup> Rubin E. J and Longo D.L. SARS-CoV-2 Vaccination — An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. N Engl J Med 2020. [SARS CoV 2 Vaccination editorial Pfizer Vaccine.pdf](#).