

# Vacunas frente al SARS-CoV-2

La Gran Esperanza frente a la Pandemia

Ya vienen pero aún no llegan



## Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial

Pedro M Folegatti\*, Katie J Ewer\*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Stephan Becker, Sandra Belli-Rammerstorfer, Duncan Bellamy, Sagida Bibi, Mustapha Bittaye, Elizabeth A Clutterbuck, Christina Dold, Saul N Faust, Adam Finn, Amy L Flaxman, Bassam Hallis, Paul Heath, Daniel Jenkin, Rajeka Lazarus, Rebecca Makinson, Angela M Minassian, Katrina M Pollock, Maheshi Ramasamy, Hannah Robinson, Matthew Snape, Richard Tarrant, Merryn Voysey, Catherine Green\*, Alexander D Douglas\*, Adrian V S Hill\*, Teresa Lambe\*, Sarah C Gilbert\*, Andrew J Pollard\*, on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group†

The Lancet. 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)

La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 mostró un perfil de seguridad aceptable. La respuesta específica frente a la espícula del SARS-CoV-2 alcanzó su cenit el día 14 tras la vacunación. La respuesta IgG frente a la espiga, re-estimulada con una segunda dosis, siguió incrementándose hasta el día 28. Anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 se detectaron en el 91%-100% de los participantes (en función de la metodología de detección aplicada) tras una sola dosis. Tras la dosis de refuerzo, se detectó actividad neutralizante en todos los participantes. La respuesta de anticuerpos neutralizantes tenía una fuerte correlación con los niveles de anticuerpos medidos por la prueba de ELISA. La respuesta del Interferón  $\gamma$  frente al SARS-CoV-2 ascendió a 856 (IQR 493–1802) células formadoras por millón de células mononucleares de sangre periférica a los 14 días, cayendo a 424 (221–799 a los 56 días tras la vacunación. La fatiga (70%) y la cefalea (68%) fueron los efectos adversos presentados con mayor frecuencia, aunque se mitigaron en gran medida con la toma de paracetamol previa a la vacuna.

Estos resultados (en fase 1-2), junto con la inducción de las respuestas inmunitarias humorales y celulares, apoyan la evaluación a gran escala de esta vacuna candidata en un programa en fase 3 que muestre si la vacuna consigue la protección frente a la infección por el SARS-CoV-2.

## Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates

K.S. Corbett, B. Flynn, K.E. Foulds, J.R. Francica, S. Boyoglu-Barnum, A.P. Werner, B. Flach, S. O'Connell, K.W. Bock, M. Minai, B.M. Nagata, H. Anderson, D.R. Martinez, A.T. Noe, N. Douek, M.M. Donaldson, N.N. Nji, G.S. Alvarado, D.K. Edwards, D.R. Flebbe, E. Lamb, N.A. Doria-Rose, B.C. Lin, M.K. Louder, S. O'Dell, S.D. Schmidt, E. Phung, L.A. Chang, C. Yap, J.-P.M. Todd, L. Pessaint, A. Van Ry, S. Browne, J. Greenhouse, T. Putman-Taylor, A. Strasbaugh, T.-A. Campbell, A. Cook, A. Dodson, K. Steingrebe, W. Shi, Y. Zhang, O.M. Abiona, L. Wang, A. Pegu, E.S. Yang, K. Leung, T. Zhou, I.-T. Teng, A. Widge, I. Gordon, L. Novik, R.A. Gillespie, R.J. Loomis, J.I. Moliva, G. Stewart-Jones, S. Hiramansu, W.-P. Kong, M.C. Nason, K.M. Morabito, T.J. Ruckwardt, J.E. Ledgerwood, M.R. Gaudinski, P.D. Kwong, J.R. Mascola, A. Carfi, M.G. Lewis, R.S. Baric, A. McDermott, I.N. Moore, N.J. Sullivan, M. Roederer, R.A. Seder, and B.S. Graham

N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2024671.

Primates no humanos (macacos) recibieron 10 o 100  $\mu\text{g}$  de mRNA-1273 (tras primera dosis una segunda a las 4 semanas), una vacuna que codifica la proteína de la espiga (perfusión estabilizada) del SARS-CoV-2, o placebo. A la semana 8, a todos los animales se les administró una dosis total de  $7.6 \times 10^5$  PFU (unidades formadoras de placa) del SARS-CoV-2 ( $1.9 \times 10^5$  PFU/ml, 3 ml vía intratraqueal y 1 ml vía nasal).

La vacuna indujo niveles de anticuerpos que excedían a los del suero de pacientes convalecientes de la COVID-19. Indujo la respuesta de células Th1 y de células T CD4, y respuesta baja o indetectable de Th2 y de células T CD8. No se detectó replicación viral tras el lavado bronco-alveolar 2 días después de la siembra viral en siete de los ocho animales vacunados en cada uno de los grupo, ni se detectó en la fosa nasal de los 8 animales vacunados con 100- $\mu\text{g}$ , y sólo se encontraron, mínimamente, inflamación, genoma viral detectable o antígenos en los pulmones de los animales vacunados, independientemente de la dosis administrada.

La vacunación en primates no humanos con mRNA-1273 induce una actividad neutralizante robusta frente al SARS-CoV-2, rápida protección en las vías aéreas altas y bajas sin cambios patológicos en el pulmón. Todavía deberá completar las etapas necesarias para mostrar la protección frente al SARS-CoV-2 y la seguridad en humanos.

**Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial**

Feng-Cai Zhu\*, Xu-Hua Guan\*, Yu-Hua Li, Jian-Ying Huang, Tao Jiang, Li-Hua Hou, Jing-Xin Li, Bei-Fang Yang, Ling Wang, Wen-Juan Wang, Shi-Po Wu, Zhao Wang, Xiao-Hong Wu, Jun-Jie Xu, Zhe Zhang, Si-Yue Jia, Bu-Sen Wang, Yi Hu, Jing-Jing Liu, Jun Zhang, Xiao-Ai Qian, Qiong Li, Hong-Xing Pan, Hu-Dachuan Jiang, Peng Deng, Jin-Bo Gou, Xue-Wen Wang, Xing-Huan Wang, Wei Chen

The Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)

**Vacuna en fase 2.** 508 participantes [50% hombres; promedio de edad  $39,7 \pm 12,5$  años]. Se aleatorizaron a 3 grupos [ $1 \times 10^{11}$  partículas virales (n=253);  $5 \times 10^{10}$  (n=129) o placebo (n=126)]. En los grupos con dosis activa [ $1 \times 10^{11}$  y  $5 \times 10^{10}$  partículas virales], los anticuerpos específicos (ELISA) frente al RBD (dominio de unión al receptor) ascendieron a 656,5 IC (95% 575,2–749,2) y 571,0 (467,6–697,3), tasas de seroconversión a los 28 días del 96% (IC 95% 93–98) y 97% (92–99), respuesta significativa de anticuerpos neutralizantes al SARS-CoV-2 con medias geométricas de 19,5 (IC 95% 16,8–22,7) y 18,3 (14,4–23,3) y la respuesta de interferón  $\gamma$  y específico post-vacunación se produjo en el 90% (IC 95% 85–93) y en el 88% (IC 95% 81–92), todo ello en relación a la dosis empleada. Según la dosis empleada,  $1 \times 10^{11}$  o  $5 \times 10^{10}$ , las reacciones adversas se dieron en el 72% y 74%, las severas en el 9% y el 1%, sin que se refirieran efectos adversos con los que peligrara la vida de los sujetos.

La vacuna Ad5-vectored COVID-19 a la dosis de  $5 \times 10^{10}$  partículas virales es segura e induce una respuesta inmune significativa en la mayoría de los sujetos tras una sola dosis. Es preciso esperar a los estudios en fase 3 para conocer su capacidad protectora frente al SARS-CoV-2.