

Regímenes de vacunas heterólogas contra el COVID-19

Talita Duarte-Salles, Daniel Prieto-Alhambra

Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina, 08007, Barcelona, Spain (TD-S); Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, UK (DP-A); Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands (DP-A).

The Lancet, [doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01442-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01442-2), 25 de junio, 2021.



El rápido desarrollo de las vacunas contra el COVID-19 es el mayor logro de la ciencia en la lucha contra la pandemia. Aunque la eficacia y seguridad de todas las vacunas aprobadas se han demostrado en grandes ensayos clínicos, también se han informado señales de seguridad recientes,^{1,2} destacando la importancia de la vigilancia luego de la comercialización, con poblaciones de estudio más grandes que las de los ensayos, y representativas de las poblaciones que reciben vacunas, como parte de la práctica clínica habitual.

Las preocupaciones sobre la seguridad de la vacuna ChAdOx1-S, ha llevado algunos países europeos (por ejemplo, Dinamarca) a minimizar su uso, junto con otros países, recomendando cambiar el refuerzo homólogo probado a un refuerzo heterólogo, como BNT162b2.³

La recomendación ha sido una sorpresa para algunos, porque abundan los datos sobre más de 9 millones de personas que sugieren un riesgo mucho menor de eventos trombóticos con la segunda dosis de ChAdOx1-S.⁴ En contraste, la evidencia de la eficacia y seguridad de los regímenes de vacunación heterólogos siguen siendo limitados, y basada en pequeños ensayos de fase 2 y estudios de cohortes incluyendo menos de 500 participantes.^{5,6}

En *The Lancet*, Alberto Borobia y colegas⁷ informan los primeros resultados de un ensayo de fase 2, en 5 hospitales universitarios de España, evaluando la inmunogenicidad y la reactogenicidad de la vacuna BNT162b2, administrada como segunda dosis, en personas con una primera dosis de ChAdOx1-S. El estudio incluyó a 676 adultos de 18 a 60 años (edad media 44 años [DE 9]; 382 [57%] mujeres y 294 [43%] hombres), con un seguimiento durante 14 días, y mostró que BNT162b2, administrada como una segunda dosis de 8 a 12 semanas después de una primera dosis de ChAdOx1-S, indujo una respuesta inmune robusta, y leve reactogenicidad. Este ensayo comparó este régimen de vacunación heterólogo, versus ninguna vacuna de refuerzo, y la falta de un comparador de vacunación homólogo es una limitación del estudio,⁸ porque no permite una comparación directa de los esquemas de vacunación utilizados en la actualidad en la práctica clínica. Como en la mayoría de los ensayos de fase 2, el estudio tiene una representatividad limitada con estrictos criterios de elegibilidad, incluida la exclusión de personas vulnerables y de edad avanzada. Esta decisión está en desacuerdo con la priorización global de estos grupos para la vacunación.

La alta inmunogenicidad reportada por Borobia y colegas es prometedora, con el 100% de los participantes exhibiendo anticuerpos neutralizantes 14 días después de la administración de BNT162b2. Los esquemas heterólogos son de interés por numerosas razones, incluidas las consideraciones logísticas y la eficacia clínica. La aprobación de la vacunación heteróloga será una oportunidad para realizar programas de vacunación más flexibles en respuesta a las fluctuaciones en la oferta, que es de particular importancia para los países con escaso acceso a las vacunas, y en países donde las diferentes vacunas pueden estar disponibles en diferentes momentos.⁹

Los regímenes heterólogos también tienen el potencial de producir una respuesta más fuerte, lo que conduce a una mayor eficacia. Finalmente, se prevé que será necesario mezclar vacunas con la aparición de las nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Más allá de la eficacia, se ha afirmado que la seguridad es el motivador clave para el uso de regímenes de vacunación heterólogos en personas con una primera dosis de ChAdOx1S. Sin embargo, la mayoría de los eventos adversos enumerados en la vigilancia de seguridad por las agencias reguladoras de las vacunas COVID-19, son extremadamente raros.¹¹ Estos eventos solo se pueden detectar en estudios que incluyen cientos de miles, o millones, de personas. El pequeño tamaño de la muestra y el breve seguimiento del estudio de Borobia y sus colegas no permitió una completa evaluación de la seguridad del régimen de vacunación heterólogo propuesto.

Además, la reactogenicidad informada en el estudio por Borobia y colegas no está en línea con un comparador activo anterior, un ensayo controlado aleatorio, donde 114 participantes que fueron asignados aleatoriamente al régimen de vacunación heterólogo propuesto tuvieron muchos más, y más intensos eventos adversos a corto plazo, que los participantes que recibieron el régimen homólogo.¹¹ Se necesitan más investigaciones sobre la correlación entre la reactogenicidad y los efectos adversos severos (aunque extremadamente raros), y las razones por las que estos dos ensayos muestran resultados tan diferentes.

En conclusión, regímenes de vacunación heterólogos contra el COVID-19 brindan la oportunidad de acelerar las campañas de vacunación en todo el mundo, maximizando su impacto en el control de la pandemia. Este estudio es el primer informe de un ensayo controlado aleatorio de prueba de vacunación heteróloga, y debe ser la base para estudios futuros. Se necesitan grandes ensayos de fase 3 que incluyan vacunación homóloga como comparador y también con urgencia más estudios observacionales para informar sobre la eficacia clínica y la seguridad de los regímenes heterólogos en las poblaciones y entornos blanco.

Referencias

- 1 European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. April 7, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (accessed June 16, 2021).
- 2 European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: update on ongoing evaluation of myocarditis and pericarditis. June 11, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccines-update-ongoing-evaluation-myocarditis-pericarditis> (accessed June 16, 2021).
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of EU/EEA country recommendations on COVID-19 vaccination with Vaxzevria, and a scoping review of evidence to guide decision-making. 18 May 2021. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2021.
- 4 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine — weekly summary of Yellow Card reporting. June 10, 2021. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting> (accessed June 16, 2021).
- 5 Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* 2021; **397**: 2043–46.
- 6 Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a heterologous COVID-19 prime-boost vaccination compared with homologous vaccine regimens. *medRxiv* 2021; published online June 15. <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859> (preprint).
- 7 Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; published online June 25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3).
- 8 Comunicado de 17 Sociedades Científicas sobre las vacunas para la COVID-19. April 30, 2021. <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2021/04/Comunicado-Vacunas-SSCC-VF.pdf> (accessed June 18, 2021).
- 9 Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav* 2021; published online May 10. <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01122-8>.
- 10 Spence AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. *Nat Commun* 2021; **12**: 2893.
- 11 Li X, Ostropolets A, Makadia R, et al. Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccines in eight countries: multinational network cohort study. *BMJ* 2021; **373**: n1435.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherdiamd@gmail.com)