

Vacunación heteróloga primaria-reforzada con ChAdOx1 nCoV-19 y BNT162b2

Matthias Tenbusch[†], Sofie Schumacher[†], Emanuel Vogel, Alina Priller, Jürgen Held, Philipp Steininger, Stephanie Beileke, Pascal Irrgang, Ronja Brockhoff, Jon Salmanton-García, Kathrin Tinnefeld, Hrvoje Mijocevic, Kilian Schober, Christian Bogdan, Sarah Yazici, Percy Knolle, Oliver A Cornely[‡], Klaus Überla[‡], *Ulrike Protzer, [‡] for the DZIF-VACCELERATE-CoVaKo study team[§]

Institute of Clinical and Molecular Virology, University Hospital Erlangen (MT, PS, PI, KÜ), and Mikrobiologisches Institut—Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene (JH, KS, CB), Universitätsklinikum Erlangen Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; University Hospital of Cologne, Faculty of Medicine, Department I of Internal Medicine, Cologne, Germany (SS, RB, JS-G, OAC); University of Cologne, Translational Research, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, Cologne, Germany (SS, RB, JS-G, OAC); Institute of Virology, School of Medicine, Technical University of Munich/ Helmholtz Zentrum München, 81675 Munich, Germany (EV, KT, HM, UP); Institute of Molecular Immunology and Experimental Oncology, School of Medicine, University Hospital rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany (AP, SY, PK); DZIF, partner sites Munich and Cologne/Bonn, Germany (PK, OHC, UP)

The Lancet, [doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00420-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00420-5), 29 de julio, 2021.

La vacuna COVID-19 de Oxford-AstraZeneca, la ChAdOx1 nCoV-19 está asociada con un riesgo de trombosis inmune inducida por la vacuna con síndrome de trombocitopenia, en el rango de 1 a 2 casos por cada 100.000 vacunas, con las mujeres más jóvenes presentando el mayor riesgo.^{1,2} Se han reportado casos adicionales para la vacuna COVID-19 basada en vectores adenovirales de Johnson & Johnson, Ad26.CoV2.S.³

Los anticuerpos inducidos por las vacunas contra el factor plaquetario 4 han sido implicados en la patogenicidad.^{1,2} Estos anticuerpos podrían amplificarse mediante la vacunación de refuerzo con un vector adenoviral, lo que provocó recomendaciones para usar de refuerzo en su lugar, una vacuna basada en ARNm, aunque los datos sobre seguridad y eficacia de regímenes primarios-reforzados heterólogos son escasos.⁴

Cuantificamos la respuesta de anticuerpos inducida en vacunados en Alemania, que recibieron un esquema de vacunación COVID-19 heterólogo utilizando ChAdOx1 nCoV-19 como primera dosis, y la vacuna de ARNm de BNT162b2 (BioNTech-Pfizer) como refuerzo de la vacunación. Los resultados fueron en comparación con las respuestas de las cohortes de trabajadores de la salud o voluntarios que recibieron esquemas homólogos de BNT162b2 o de ChAdOx1 nCoV-19, respectivamente. Los datos demográficos de las cohortes se presentan en el apéndice (págs. 2-3).

Para evaluar las respuestas de anticuerpos protectores, se usaron 2 ensayos certificados de neutralización sustituta (ensayo NAb; Yhlo, Shenzhen, China) basado en la competencia de anticuerpos séricos con una enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante, para unirse al dominio de unión al receptor de la proteína pico del SARS-CoV-2, de los laboratorios de la Universidad de Munich y de Erlangen, Alemania. La actividad de neutralización sustituta fue correlacionada estrechamente con un ensayo de inhibición de la infección por SARS-CoV-2 en un cultivo celular (apéndice p 4).

Se observó un aumento sorprendente de la actividad de neutralización del sustituto del SARS-CoV-2 inducido por la vacuna en 229 de 232 vacunados que recibieron una vacuna de refuerzo BNT162b2 9-12 semanas después de una primera vacunación con ChAdOx1 nCoV-19. El suero fue analizado el día de la aplicación de la vacuna BNT162b2, y 2 semanas después (apéndice p 5). El único que no respondió informó padecer una leucemia linfática crónica. Los niveles altos de anticuerpos observados en 2 individuos después de la vacunación primaria con ChAdOx1 nCoV-19 muy probablemente reflejen una infección por SARS-CoV-2 previa, no detectada.

La **figura** muestra la comparación de la actividad de neutralización del sustituto observada 2 semanas después de 2 dosis de BNT162b2, 2 dosis de ChAdOx1 nCoV-19, o una dosis de ChAdOx1 nCoV-19 seguido de una dosis de BNT162b2. El régimen de vacunación heterólogo indujo una actividad de neutralización del sustituto significativamente mayor que los regímenes homólogos de ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2.

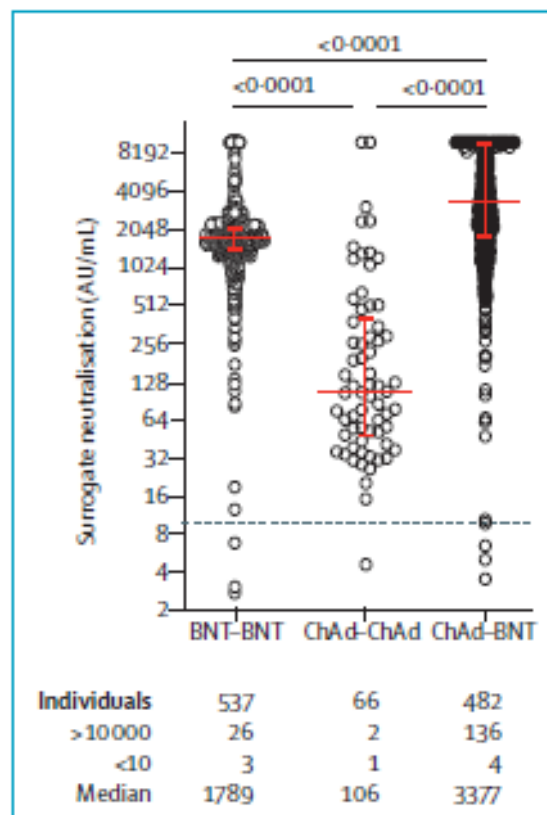


Figura. Comparación de la actividad de neutralización sustituta inducida por los regímenes homólogos y heterólogos de vacunación COVID-19. Los puntos representan los resultados de los vacunados individualmente analizados por los 2 laboratorios de estudio (anexo págs. 2-3). Los valores de p de una prueba de Dunn para múltiples comparaciones se muestran encima del gráfico. La mediana y los rangos intercuartílicos se indican con líneas horizontales rojas. Debajo del gráfico, se muestran los números totales de participantes individuales, los números debajo del límite inferior (<10) y por encima del límite superior (> 10000) del ensayo de neutralización sustituta, y los valores de la mediana de cada grupo.

Nuestros resultados, de acuerdo con un análisis publicado recientemente⁴ y varios estudios disponibles en servidores público, indican que una sola dosis de la vacuna de ARNm de COVID-19 después de una vacunación primaria con ChAdOx1 nCoV-19 es suficiente para lograr un suero con alta actividad de neutralización, prediciendo la protección contra la infección por SARS-CoV-2.⁵

El régimen de vacunación heterólogo proporcionó la actividad de neutralización sustituta más alta en nuestro estudio. Sin embargo, el intervalo más corto entre las dos vacunas de ARNm que entre el esquema de primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19 y vacuna de refuerzo BNT162b2 podría haber contribuido a la mayor inmunogenicidad de los regímenes heterólogos.

Aunque informamos un estudio no aleatorizado y no cegado, los resultados obtenidos en más de 480 individuos que recibieron primero una vacuna basada en vectores adenovirales y un refuerzo con una vacuna de ARNm COVID-19, indica un aumento de la eficacia de un régimen heterólogo prime-boost. Este esquema de vacunación es una interesante opción si el riesgo de trombosis planteado por las vacunas basadas en vectores adenovirales es una preocupación, y aumenta la flexibilidad en un entorno de escasez de vacunas.

Sin embargo, es necesario realizar más estudios para abordar la seguridad y la eficacia clínica de los regímenes de vacunación heterólogos.

REFERENCIAS

1 Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; **384**: 2092–101.

2 Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; **384**: 2202–11.

3 MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients—United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**: 651–56.

4 Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; **398**: 121–30.

5 Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; published online May 17. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)