

Mezcla de vacunas de ARNm, adenovirales y con adyuvantes de pico para protección contra el COVID-19

Christopher D Richardson, Department of Microbiology and Immunology/Pediatrics, Canadian Center of Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Canada.

The Lancet, [doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02757-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02757-4), 6 de diciembre, 2021.



Los problemas de suministro, y la disponibilidad de las vacunas aprobadas por el gobierno, junto con preocupaciones sobre efectos secundarios raros (como trombocitopenia trombótica), han requerido el cambio a calendarios de vacunación COVID-19 heterólogos, un enfoque comúnmente conocido como mezcla de vacunas. Varios estudios han abordado la eficacia y seguridad de esta práctica en la batalla contra SARS-CoV-2 y sus variantes.¹⁻⁹ Añadiendo a esta base de evidencia, un artículo en The Lancet por Arabella Stuart y colegas informa los hallazgos del estudio *Com-COV2 Group*, una red de encuestas multicéntrica de nueve instituciones en el Reino Unido.¹⁰

Los participantes del estudio (1072 personas, 42 · 1% mujeres, con edades comprendidas entre los 50 y los 78 años) recibieron un calendario de vacunación contra COVID-19 *prime-boost* homólogo o heterólogo con vacunas de adenovirus no replicante de chimpancé (ChAdOx1 nCoV-19, en lo sucesivo denominado ChAd), Pfizer – BioNTech ARNm (BNT162b2, denominado BNT), ARNm de Moderna (mRNA-1273, denominado m1273) o Novavax Matrix Proteína S recombinante con adyuvante M (NVX-CoV2373, denominada NVX). Este estudio es un seguimiento de otro informe publicado por el mismo grupo,¹ y los hallazgos apoyan los datos previos que sugieren que esquemas homólogos de ChAd son menos inmunogénicos que un esquema de primera dosis de ChAd, seguido de una vacuna de refuerzo basada en ARNm.

El presente artículo amplía los resultados de la anterior publicación al incluir refuerzos con las vacunas m1273 y NVX. El protocolo consistió en una primera dosis de las vacunas ChAd (540 participantes) o BNT (532 participantes), seguidas de 8 a 12 semanas después con refuerzos de las vacunas ChAd, BNT, m1273 o NVX. Se hicieron pruebas serológicas 28 días después. Los niveles de anticuerpos contra la proteína S fueron medido por ELISA. Los niveles de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra el SARS-CoV-2 vivo (Victoria 01/2020) y los pseudotipos del virus de la estomatitis vesicular también fueron informados para las diferentes combinaciones de vacunas.

Se cuantificaron respuestas inmunes celulares después de la estimulación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) criopreservadas, con purificado de la proteína S, midiendo la liberación del interferón- γ en ensayos de ELISPOT.

Las concentraciones de los títulos de anticuerpos S y la eficacia de los anticuerpos neutralizantes para los diferentes esquemas de vacunas se pueden clasificar como (de mayor a menor): BNT/m1273, ChAd/m1273, BNT/BNT, BNT/NVX, ChAd/NVX y ChAd/ChAd.

El ranking de respuestas celulares y de secreción de interferón- γ de los diferentes esquemas fue: ChAd/NVX, ChAd /m1273, BNT/m1273, BNT/BNT, ChAd/ChAd y BNT/NVX. Claramente, los enfoques de vacunas ARN fueron más ventajosos en términos de producir anticuerpos neutralizantes, pero las vacunas a base de adenovirus ChAd y, en menor medida, NVX, parecen ayudar a estimular la producción de interferón- γ de las PBMC, lo que podría correlacionarse con períodos más largos de protección o de inmunológica.

Se hicieron ensayos de anticuerpos neutralizantes e interferón- γ de respuesta celular similares con muestras de suero y PBMC de personas infectadas con las variantes de preocupación de SARS-CoV-2 beta y delta. Una mayor respuesta se mostró con los anticuerpos neutralizantes contra la Cepa Victoria, comparado contra las variantes, pero los resultados de la respuesta celular estimulada por proteína S fueron similares y consistentes con los resultados anteriores contra la cepa Victoria.

Que yo sepa, este estudio constituye el primer ensayo controlado aleatorio de esquemas de vacunación heterólogos, que incorporan m1273 y subunidades de proteína S como refuerzos. Aunque solo hay unos pocos ensayos clínicos aleatorios en la literatura que involucran esquemas de vacunación heterólogos, muchos estudios observacionales respaldan el valor de este enfoque, que incluyen estudios de ChAd/BNT, BNT/ChAd, ChAd/m1273, Ad26/Ad5, ChAd/BBV152, Coronavac/ChAd, Coronavac/Convidecia y Ad26/BNT³⁻¹⁰. La vacuna derivada del baculovirus NVX, se ha presentado a la OMS para uso de emergencia y su seguridad y eficacia han sido documentada en ensayos clínicos documentados, pero los ensayos aleatorizados son limitados en número.^{11,12} La vacuna NVX se produce en el sistema de células de insectos-baculovirus, usando la secuencia de Wuhan, que contiene dos prolinas que estabilizan la formación de trímeros.¹¹ La vacuna contiene un adyuvante Matrix-M a base de saponina.

Un ensayo en los Estados Unidos y el Reino Unido indica que un esquema homólogo prime-boost de NVX provoca un 89 · 7% de protección contra la cepa original de Wuhan y 86 · 3% contra la variante Alfa (Reino Unido, B.1.1.7).¹² Los resultados del nuevo estudio de Stuart y sus colegas indican que NVX aumenta la capacidad de la respuesta inmune celular de la vacuna ChAd, pero no iguala la respuesta humoral de las vacunas de ARNm.

El estudio posee algunas limitaciones menores en términos del diseño de las encuestas. La población estaba compuesta por adultos mayores (50 a 78 años) con un 90 a 95% de los

participantes autoidentificados como blancos. Los participantes que recibieron una primera dosis de BNT tenía el doble de comorbilidades, tales como enfermedades respiratorias y diabetes, igual que aquellos del grupo que recibieron una primera dosis de ChAd, y esta diferencia podría haber influido en el estado inmunológico.

No todas las permutaciones de vacunas heterólogas fueron investigadas, por ejemplo, la primera dosis de NVX y m1273 no fue considerada. Las pruebas longitudinales, reflejando las respuestas inmunes de memoria, aún no se ha informado, pero están en progreso. El estudio no proporciona información sobre la eficacia de la vacuna en términos de protección contra la infección real; en cambio, la efectividad se infirió de la inmunogenicidad. La inmunidad celular solo se estudió en el 60% de los participantes, y los aspectos de la memoria B y la respuesta de las células T están más allá del alcance de este estudio, aunque, la tinción de citocinas intracelulares durante la citometría de flujo preliminar de las células T, indicó que la vacunación heteróloga favoreció una respuesta T-helper-1.

En general, el artículo está lleno de datos y los resultados son importantes y muy relevantes para los programas de vacunación actuales. Los esquemas que contienen al menos una dosis de vacuna ARNm produjeron respuestas de anticuerpos neutralizantes más altas, con BNT/m1273 generando una mayor respuesta inmune humoral que el esquema homólogo BNT/BNT, probablemente reflejando el mayor contenido de ARNm en la vacuna m1273. La vacunación mixta debe ser reconocido para la certificación durante los viajes, y la vacunación heteróloga podría mejorar el despliegue de las vacunas en las regiones más pobres del mundo. También tenemos que ver cuán efectivas son las vacunas heterólogas están en la prevención de enfermedades o reinfecciones contra nuevas variantes, como Ómicron (B.1.1.529).

Referencias

1 Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021; **398**: 856–69.

2 Hillus D, Schwarz T, Tober-Lau P, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunization with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a 623 prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; **9**: 1255–65.

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

4 Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, et al. Immune responses against SARS629 CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* 2021; **27**: 1525–29.

5 Schmidt T, Klemis V, Schub D, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med* 2021; **27**: 1530–35.

6 Pozzetto B, Legros V, Djebali S, et al. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination. *Nature* 2021; published online Oct 21. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y>.

7 Nordström P, Ballin M, Nordström A. Effectiveness of heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA prime-boost vaccination against symptomatic Covid-19 infection in Sweden: a nationwide cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021; **11**: 00249.

8 Normark J, Vikström L, Gwon YD, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1049–51.

9 Fabricius D, Ludwig C, Scholz J, et al. mRNA Vaccines enhance neutralizing immunity against SARS-CoV-2 variants in convalescent and ChAdOx1-primed subjects. *Vaccines* 2021; **9**: 918.

10 Stuart AVS, Shaw RH, Liu X, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* 2021; published online Dec 6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02718-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5).

11 Tian J-H, Patel N, Haupt R, et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVS-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun* 2021; **12**: 372.

12 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1172–83.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)