

RECIBIDO:
16 julio 2021
APROBADO:
29 septiembre 2021

Eficacia y eficiencia de las vacunas Sputnik V[®] y Sinopharm[®] mediante control de anticuerpos neutralizantes en personal de salud de la Caja Petrolera de Salud, La Paz, Bolivia

Efficacy and Efficiency of Sputnik V[®] and Sinopharm[®] Vaccines through Control of Neutralizing Antibodies in Health Personnel of the Caja Petrolera de Salud, La Paz – Bolivia

Andrei Miranda M.^{ORCID}, Lucía Sanguenza S.^{ORCID}

Hospital de la Caja Petrolera de Salud departamental La Paz

AUTOR CORRESPONSAL:

Andrei Miranda M
dr_andrei_miranda@hotmail.com

Andrei Miranda M.
0000-0003-0450-0611
Lucía Sanguenza S.
0000-0002-3712-140X

Resumen

Introducción: en el siguiente estudio se informan los hallazgos sobre la cuantificación de anticuerpos neutralizantes (AcN) en la Caja Petrolera de Salud departamental La Paz, Bolivia.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo transversal, que incluyó a 45 personas previamente vacunadas contra COVID-19, dentro de las cuales 4 personas fueron vacunadas con la vacuna Sputnik V[®] y 41 personas con la vacuna Sinopharm[®].

Resultados: se evidenció un 60% de nivel medio de anticuerpos neutralizantes (entre el 43% y 71%) con la vacuna Sinopharm[®] y un 100% de nivel medio de anticuerpos neutralizantes con la vacuna Sputnik V[®].

Conclusión: en promedio, los resultados son mucho más bajos de lo esperado con base en estudios previos, sin embargo, se busca ver el impacto de las vacunas en el medio como método predictivo frente a una población previamente vacunada que se enfrenta a una nueva ola de la enfermedad con nuevas variantes del SARS-CoV 2.

Palabras clave: anticuerpos neutralizantes, vacuna, COVID-19

Abstract

Background: the following study reports the findings on the quantification of neutralizing antibodies (AcN) against COVID-19 in the Hospital of the Caja Petrolera de Salud of the city of La Paz, Bolivia.

Methods: this study corresponds to a descriptive cross-sectional study, in a population of 45 people previously vaccinated against COVID-19. Out of these 45 people, 4 were vaccinated with the Sputnik V[®] vaccine and 41 with the Sinopharm[®] vaccine.

Results: 60% had an average level of neutralizing antibodies (between 43% and 71%) with the Sinopharm[®] vaccine and 100% an average level of neutralizing antibodies with Sputnik V[®] vaccine.

Conclusion: on average the results are much lower than expected, based on previous reviewed studies, however, we seek to assess the impact of vaccines in the environment as a predictive method against a previously vaccinated population that faces a new wave of COVID-19 caused by new variants of SARS-CoV 2.

Keywords: neutralizing antibodies, vaccine, COVID-19.

Introducción

El SARS-COV 2, protagonista de la actual pandemia, afectó a más de 240 millones de personas, en tan solo un año y medio cobró 4,8 millones de vidas a nivel mundial¹ por lo que, según la OMS, es considerada legítimamente como una pandemia severa. La COVID-19, desde un punto de vista patogénico, aún no es totalmente comprendida. Clínicamente, dicha enfermedad puede manifestarse tras un periodo de incubación, como una neumonía severa o grave, y en algunos otros en forma de sepsis tras una reacción inflamatoria local y posteriormente generalizada, que en muchas ocasiones puede presentar un escenario catastrófico que incluso puede llevar al paciente a la muerte.¹

Muchos profesionales en el área de salud hemos tenido y tenemos actualmente dificultad para predecir y controlar la progresión de la enfermedad, más aún por la presencia de nuevas cepas, sin conocimiento total de su mecanismo de acción y comportamiento.² Así, llegamos a la conclusión de que la creación de una vacuna eficaz es la mejor opción para mitigar la infección o bien evitar las complicaciones de esta nueva enfermedad. A la fecha, existe una amplia gama de vacunas^{1,3,4} que, si bien hasta ahora solo cuentan con reportes parciales prometedores, no se toma en cuenta a una población real.^{3,5,6} Existen escasos

reportes de eficiencia de las vacunas en las diferentes poblaciones vacunadas y es utópico creer que, con el inicio de la vacunación, se verían efectos inmediatos, pues alrededor del 80% de la población debería ser vacunada para ver resultados reales. Sin embargo, hasta dicho escenario, se van realizando pequeños estudios que podrían mostrarnos algo cercano a la realidad tratando de encontrar modelos predictivos de la protección inmunológica contra la COVID-19 ya sea por inmunidad activa o pasiva. Estos modelos cuantifican anticuerpos neutralizantes, que son los que actúan como agentes responsables de la mitigación de la infección tras el contagio o la inoculación de las vacunas. Por la presencia de nuevas variantes, dicha neutralización pone a prueba la eficacia de las vacunas, como también su desarrollo, que probablemente en un futuro ayude a controlar la trayectoria de la actual pandemia.⁵

Se debe tomar en cuenta que el virus cuenta con 4 proteínas estructurales esenciales: la proteína "Spike" (S), la nucleocápside (N), su membrana (M) y su cápsula (E). De las mencionadas, es la proteína "Spike" la clave para la entrada a las células diana mediante los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina-2 (ECA2), y la dominante en cuanto a la respuesta inmune (respuesta de anticuerpos), y son los anticuerpos neutralizantes (AcN) los responsables de prevenir la infección del virus a células epiteliales, por lo que son considerados cruciales en la protección inmunológica contra el SARS-CoV-2.⁷ La proteína S, además de ser la responsable de la protección inmunológica, posee secuencias cortas de aminoácidos, lo que hace que su mutación si bien es posible, sea muy infrecuente, lo que garantizaría en algún porcentaje elevado la eficacia de las vacunas frente a las nuevas cepas en el medio.¹

En este estudio, se cuantifica el porcentaje de AcN tras la aplicación de dos de las vacunas disponibles en nuestro medio, Sputnik V[®] y Sinopharm[®], tomando en cuenta la fecha de vacunación, el antecedente de haber contraído la enfermedad, la presencia de factores de riesgo, la edad y el sexo de los participantes. La presencia de un porcentaje alto de AcN significaría una alta inmunidad, teniendo en cuenta que los AcN impiden que el SARS-CoV-2 infecte a células diana, por lo que esto se traduciría automáticamente al no desarrollo de la enfermedad. Su correlación clínica fue demostrada, cuanto mayor sea el nivel de estos, menor será la posibilidad de infección y, en caso de infección, la duración de esta será menor en cuanto a tiempo e intensidad.⁸

Objetivo

Analizar los valores de inmunidad obtenidos tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 con relación a los anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2.

Material y métodos

El diseño del estudio es descriptivo y transversal. Se estudió una población de 45 individuos previamente vacunados contra SARS-CoV-2 con las vacunas Sputnik V® y Sinopharm® de edades entre los 24 y 75 años, dentro de ellos 16 de sexo masculino y 28 de sexo femenino. De los 45 individuos, 41 recibieron ambas dosis de la vacuna Sinopharm® (Biotec, Beijing, China), habiendo recibido la última dosis de dicha vacuna entre el 20 y 26 de marzo de 2021; mientras que 4 recibieron la vacuna de Sputnik V® (Gamaleya, NN, Rusia), habiendo recibido la última dosis de dicha vacuna el 25 de febrero de 2021. De los 45 individuos, 25 cursaron con COVID-19 en diferentes fechas del 2020 y uno de los que participaron se encuentra cursando con tratamiento inmunosupresor, con alta probabilidad de interferencia en el desarrollo de la inmunidad y consiguiente efecto de la vacuna.

En toda la población previamente vacunada (con un promedio de 45,5 días de intervalo entre el acto de vacunación concluido y la determinación de AcN), se determinó la presencia de AcN mediante una prueba de neutralización subrogada (sVNT) encargada de detectar el nivel de AcN específicos contra la unión receptor del ECA2, mediante una ELISA realizada en plasma / suero para así determinar un valor de neutralización. Así, se los clasificó en individuos con ausencia (< 30%), con bajo nivel (30-42%), con nivel medio (43-71%) y nivel alto (> 72%) de anticuerpos neutralizantes, de acuerdo a la sensibilidad diagnós-

tica evaluada mediante la prueba de un panel SPIKE/RBD, cumpliendo con una sensibilidad diagnóstica de > 98%.⁹

El estudio fue realizado en el laboratorio de Lab-clinics, La Paz, Bolivia, con el equipo: Best 20000 automatizado ELISA. El reactivo en cuestión representa al receptor de ECA2 de ensayo de neutralización de precedencia italiana.

El presente trabajo fue autorizado por el comité de ética de la Caja Petrolera de Salud.

Resultados

El estudio incluyó a 45 individuos previamente vacunados contra COVID-19, la edad promedio fue 48 años con una desviación con respecto a su media de 11,5 años en promedio, dentro de ellos 16 de sexo masculino y 28 de sexo femenino. De la población tomada, 4 fueron vacunados con ambas dosis de la vacuna rusa (recibieron la última dosis el 25 de marzo de 2021), 100% obtuvieron nivel medio de AcN, lo que representa la presencia de AcN de entre el 43% y 71%..

Por otro lado, 41 de los individuos fueron vacunados con la vacuna Sinopharm® (recibieron la segunda dosis entre el 20 y 26 de marzo del presente año), de ellos, 24 (58,5%) presentan nivel medio de AcN, 14 (31,1%) un nivel bajo de AcN, 2 (4,4%) un nivel alto de AcN y 2 (2,2%) no presentaron AcN. (Tabla 1).

Independientemente de la vacuna aplicada, se obtuvo un total de 1 individuo con nivel alto de AcN, 28 individuos con un nivel medio de AcN y 14 individuos con un nivel bajo de AcN y 2 con valores negativos, por debajo del 30%. (Figura 1).

De la población en estudio, 7 individuos (15,5%) presentaban enfermedades de base/comorbilidades:

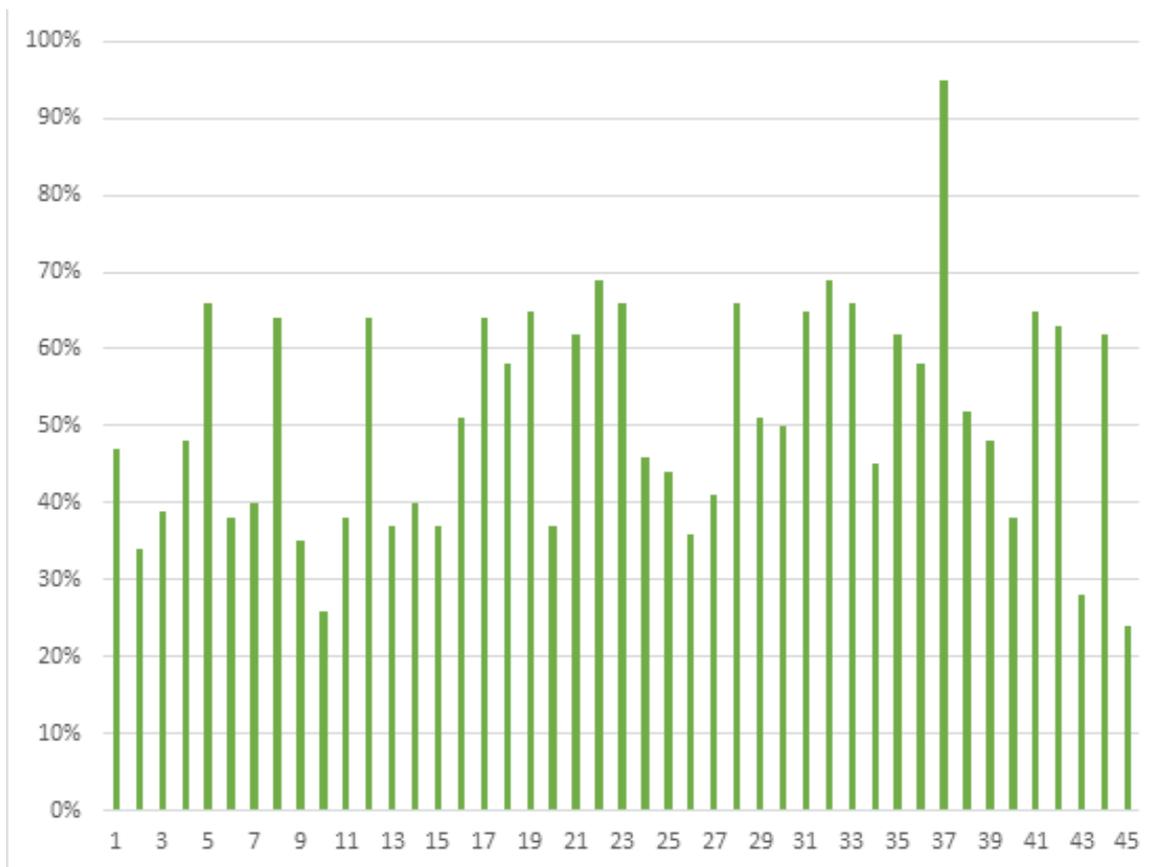
Tabla 1.

Valores de interpretación de AcN de acuerdo a vacunas administradas

¿QUÉ VACUNA RECIBIÓ?	SINOPHARM (2 DOSIS)	Recuento	VALORES DE INTERPRETACION				Total
			NEGATIVO	NIVEL BAJO DE AC NEUTRALIZANTES	NIVEL MEDIO DE AC NEUTRALIZANTES	NIVEL ALTO DE AC NEUTRALIZANTES	
			2	14	24	1	41
		% dentro de VALORES DE INTERPRETACION	100,0%	100,0%	85,7%	100,0%	91,1%
	SPUTNIK V (2 DOSIS)	Recuento	0	0	4	0	4
		% dentro de VALORES DE INTERPRETACION	0,0%	0,0%	14,3%	0,0%	8,9%
Total		Recuento	2	14	28	1	45
		% dentro de VALORES DE INTERPRETACION	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Figura 2.

Valores de AcN % con relación a número de casos



1 paciente con eritrocitosis (2,2%) con un porcentaje medio de AcN, al igual que 1 paciente con resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia (2,2%), 1 paciente con diabetes (2,2%) y otro con bronquitis crónica/EPOC (2,2%). Estuvieron presentes también pacientes con niveles bajos de AcN: 1 paciente con fibromialgia, trastornos psiquiátricos y obesidad (2,2%) y 1 paciente con trombocitopenia idiopática sin tratamiento actual (2,2%). Por último, un paciente con antecedente de trasplante renal, con actual tratamiento inmunosupresor, artritis e hipertensión (2,2%), quien no desarrolló AcN. De toda la población con comorbilidades, no se podría establecer un factor de riesgo específico, salvo cualquier patología que se encuentre comprometiendo al sistema inmune, ya que este es el responsable de formación de la inmunidad.

Llama la atención que la ausencia de AcN (<30%) se presenta en dos individuos, uno sin perfil llamativo, es decir, sin antecedentes de importancia, de 59 años y que tampoco cursó con la enfermedad. El otro es el individuo previamente mencionado que actualmente se encuentra en tratamiento inmunosupresor, por antecedente de trasplante renal. Se debe tener en cuenta

que siempre en la población, ya sea de estudio o en la vida real, encontraremos individuos cuya formación de AcN es lenta, lo que en la historia natural de la enfermedad se traduciría como una persona con gran probabilidad de evolución tórpida y mala.¹⁰ Por otro lado, la no presencia de AcN en el individuo con tratamiento inmunosupresor es de esperarse, pues al estar comprometido el sistema inmune, los anticuerpos no serán formados de forma adecuada en cuanto a tiempo y cantidad.^{11,12}

En contraste, la presencia de niveles altos de AcN en este estudio está presente solo en un individuo, que además de haber sido vacunado con la vacuna Sinopharm®, cursó con la enfermedad. Sin embargo, este caso no es nada más que un ejemplar para una gran población que fue recientemente vacunada y que, además, previamente cursó con la enfermedad. Es más, dentro de los 45 individuos participantes de este estudio, encontramos a 25 individuos que cursaron con la enfermedad, lo que representa un 55,6% del total, de los que solo un 4% posee un nivel alto de AcN, un 72% un nivel medio de AcN y un 24% un nivel bajo de AcN.

eficacia de las vacunas y, si bien existen reportes, es un juego contra el tiempo, ya que el SARS-CoV-2 está en constante cambio, mutando, atentando contra la salud de millones.¹⁶

Es por esto la gran importancia de dicho estudio, si bien en este, la población se encuentra reducida, busca plasmar la eficacia de las vacunas Sputnik V® y Sinopharm®, las más usadas en nuestro medio (Bolivia).

En estudios previos, el desarrollo de anticuerpos neutralizantes tras la aplicación de la vacuna Sinopharm® mostraba resultados notablemente altos 95,5%,¹⁶ esto probablemente secundario al tipo de inmunidad que induce dicha vacuna, que por ser un virus atenuado, incrementa la síntesis de anticuerpos neutralizantes. En la población estudiada aquí, que como antes se menciona, es reducida, se obtienen resultados en los que se ven niveles de AcN medios y bajos, con individuos que incluso previamente cursaron con COVID-19. De todas formas, estos resultan más “prometedores” que los resultados obtenidos en individuos vacunados con la vacuna Sputnik V®, sin embargo, al no poder realizarse una comparación válida entre ambas muestras de las vacunas, solo se puede afirmar que los resultados obtenidos por la vacuna Sputnik V® no son tan variables como en la de la Sinopharm® y no se obtuvo ningún nivel alto de AcN.

Debemos reconocer que los AcN de vacunas estudiadas específicas para SARS-Cov2 juegan un rol importante en la neutralización del virus ya que en varios otros estudios se han descrito niveles de dominios altos de proteínas en pacientes cursando con la enfermedad de COVID-19.

Por parte de este estudio, no se reportó a ninguna persona con enfermedad y/o internación por COVID-19, lo que supone una protección parcial contra esta enfermedad, sin tomar en cuenta la respuesta celular de los linfocitos T y B que no se incluyen en el presente. Además, se debe considerar que dentro de los sujetos sometidos al estudio se encuentran dos individuos, uno de ellos con actual terapia inmunosupresora, que resulta ser uno de los únicos dentro del estudio que no desarrolló AcN tras ambas dosis de la vacuna Sinopharm®, lo que determinaría la necesidad de una tercera dosis de refuerzo en este grupo de personas. De todas formas, se ve la necesidad de re-cuantificar AcN tras 3-6-9 meses de la última dosis de las vacunas administradas, cuando realmente se evidenciará la duración de dichas vacunas y la posible necesidad de un tercer refuerzo después del tiempo mencionado

para contar con un nivel confiable de AcN.

Conclusión

Si bien los AcN no son el "gold standard" para probar la eficacia de las vacunas, representan un biomarcador apropiado para predecir una respuesta humoral contra la infección de SARS-CoV-2. Esto sugiere, tras los resultados obtenidos, la necesidad de una re-cuantificación de AcN en 3-6-9 meses, para así justificar una tercera dosis de refuerzo de las vacunas para incrementar los niveles de inmunidad en la población en general.

Comité de ética

Este trabajo fue autorizado por el comité de ética de la Caja Petrolera de Salud.

Fondos

En este estudio se requirieron 45 pruebas de anticuerpos neutralizantes, cuyo costo fue de 280 Bs (41.7\$) c/u.

Consentimiento informado

Autorizado por el comité de ética de la Caja Petrolera de Salud, departamental La Paz.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos presentados en tablas y gráficos en el estudio, además se encuentran disponibles en los materiales suplementarios del estudio.

Reconocimientos

Departamento de Medicina Interna del hospital de la Caja Petrolera de Salud.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Contribución de los autores: AMM: obtención de los datos. LSS: análisis de los datos, redacción y edición. Andrei Miranda Miranda: redacción y edición final.

Los editores en jefe, Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia, aprobaron este trabajo.

Referencias

1. Coronavirus World Map: Tracking the Global Outbreak. The New York Times [Internet]. [Consultado 12 sept 2021]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html>
2. Krause PR, Fleming TR, Longini IM et al. SARS-CoV-2 Variants and Vaccines. New England Journal of Medicine 2021; 385:179-86.

3. Tracking SARS-CoV-2 variants. Who.int. 2021 [Internet]. [Consultado 12 sept 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
4. COVID-19: INFORMACIÓN SOBRE PLATAFORMAS DE VACUNAS 2021 [Internet]. [Consultado 12 sept 2021]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2021/01/Informe-RACIM-COVID19-Plataformas-de-vacunas.pdf>
5. Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times 2021 [Internet]. [Consultado 12 sept 2021]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
6. Huang B, Dai L, Wang H et al. Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y.V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines. Feb 2, 2021. [Internet]. [Consultado 12 sept 2021]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.01.429069v1>
7. Evidence Assessment: Sinopharm/BBIBP COVID-19 vaccine FOR RECOMMENDATION BY THE STRATEGIC ADVISORY GROUP OF EXPERTS (SAGE) ON IMMUNIZATION Prepared by the SAGE Working Group on COVID-19 vaccines 2 EVIDENCE ASSESSMENT: BBIBP-CorV Key evidence to inform policy recommendations on the use of BBIBP-CorV [Internet]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/2_sage29apr2021_critical-evidence_sinopharm.pdf
8. Houry DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2021; 27(7):1205-11.
9. Adipogen COVID | labclinics.com 2021 [Internet]. [Consultado 3 oct 2021]. Disponible en: <https://www.labclinics.com/productos-destacados-covid-19/adipogen-covid/>
10. Hou Y-C, Lu K-C, Kuo K-L. The Efficacy of COVID-19 Vaccines in Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation Patients: A Narrative Review. *Vaccines* 2021;9(8):885.
11. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus Spike Proteins in Viral Entry and Pathogenesis. *Virology* 2001; 279(2):371-4.
12. Ju B, Zhang Q, Ge J et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020;584(7819):115-9.
13. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine* 2021;385:661-2.
14. Xiaojie S, Yu L, lei Y, Guang Y, Min Q. Neutralizing antibodies targeting SARS-CoV-2 spike protein. *Stem Cell Research* 2021;50:102125.
15. Li F, Li Y-Y, Liu M-J et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet* 2021;21(5):617-28.
16. Ritchie H, Edouard Mathieu, Rodés-Guirao L et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data 2020* [Internet]. [Consultado 12 sept 2021]. Disponible en: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL

