

ESTUDIO CLINICO DE EVALUACIÓN HUMORAL CON EL EMPLEO DE LA VACUNA SPUTNIK EN LA RIOJA: INFORME PARCIAL

Francisco Esteban Ridaó, Lucía Belén Molina, Ana Lourdes del Valle Caviglia, Andrea Gisela Berniè, Camila Gabriela Romero Cayo, Gabriela Rosa Moreno, Ana Belen Salvatierra, Cyntia Feliza Nacuzzi, María Paula Fernández, Carlina Anahí Flores, Cristina Florencia Elorriaga, Federico Brion, Carlos Horacio Laino

Centro de Investigación en Medicina Traslacional (CIMT) - Ministerio de Salud Pública de La Rioja

Introducción

La pandemia de COVID-19 ha generado un impacto en términos sanitarios, económicos, políticos y sociales en todo el mundo. La inmunidad de la población a través de la vacunación se plantea como la estrategia más racional para frenar la transmisión del SARS-CoV-2. Alrededor del mundo cientos de grupos de investigación han emprendido el desarrollo de vacunas ante la pandemia del COVID-19. El principio detrás del desarrollo de una vacuna para una infección viral aguda se basa en la inducción de una inmunidad activa similar a la causada por la infección natural sin contraer la enfermedad.

En la Argentina, y también en La Rioja, desde enero de 2021 se inició el proceso de vacunación con la vacuna rusa Sputnik V.

Sobre esta vacuna se han reportado informes sobre la eficacia y seguridad en estudios clínicos de Fase 3 (1). Sin embargo, debido a las condiciones de urgencia en la elaboración y aprobación de las vacunas en general, resulta de interés científico evaluar respuesta inmune a ésta y otras vacunas en nuestra población. Asimismo, no existe información hasta el momento sobre la respuesta a la vacunación con Sputnik V de individuos previamente infectados con SARS-CoV-2. Al respecto, es necesario generar información local sobre la respuesta inmune a la vacunación y sobre el beneficio de aplicar una o dos dosis en los casos donde haya habido exposición previa al virus.

El esquema de vacunación de Sputnik V consta de un régimen de dos dosis con un intervalo de al menos 21 días entre la primera y la segunda dosis.

Materiales y métodos

En el presente estudio se realizó un análisis longitudinal de 169 individuos vacunados, hasta el momento se procesaron 192 muestras y se realizaron más de 600 determinaciones. En el protocolo empleado, se tomaron muestras de suero previo a la vacunación (nivel basal), a los 21 días de haberse aplicado la primera dosis y a los 21 días de haberse aplicado la segunda dosis. La cohorte empleada en esta etapa estuvo compuesta por personal de salud de La Rioja capital de 26 a 64 años. El estudio continuará tomando muestras a los 3 y 6 meses luego de aplicada la segunda dosis.

El objetivo principal de este estudio es analizar la cinética de los anticuerpos IgG anti-Spike después de la vacunación con la vacuna Sputnik V en voluntarios que tuvieron y no tuvieron infección previa con SARS-CoV-2

Para cada muestra de suero recibido se evaluó el título de anticuerpos de tipo IgG anti-S empleando el test de ELISA COVIDAR (2)

Resultados

Los resultados obtenidos indican que a los 21 días de la primera dosis de la vacuna Sputnik V, el 79 % de los individuos analizados desarrolló anticuerpos IgG anti Spike detectables, mientras que a los 21 días de la segunda dosis el 100% de los vacunados desarrolló estos anticuerpos Ig G.

La medición de los niveles basales de anticuerpos (previo a la vacunación) permitió dividir a los voluntarios en dos grupos. El **grupo 1** (81 individuos) con anticuerpos de tipo IgG no reactivo a tiempo inicial (muestra basal), sin evidencia de exposición previa a SARS-CoV-2 y el **grupo 2** (9 individuos) con anticuerpos IgG anti-Spike detectables, indicando previa infección.

En la **Figura 1** se puede observar la comparación del título de IgG en el nivel basal de ambos grupos.

Primera dosis: La respuesta humoral observada en individuos del **grupo 2 (con infección previa)** después de la primera dosis fue elevada en todos los casos, alcanzando una mediana de títulos muy alta de 12.800. En comparación, los individuos del **grupo 1 (sin infección previa)** después de la primera dosis mostraron títulos muchos más bajos con una mediana de 400 (Figura 1).

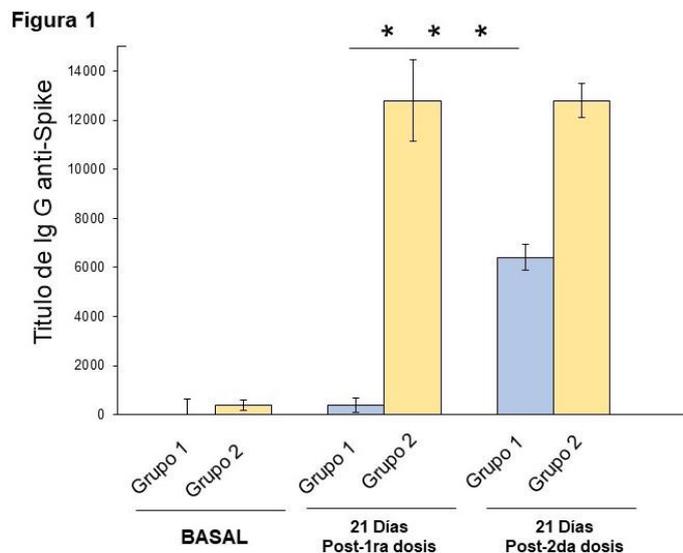


Figura 1. Título de IgG anti-Spike en individuos sin infección y con infección previa con SARS-CoV-2 en función del tiempo de administración de la vacuna Sputnik V (grupo 1 y grupo 2, respectivamente). Las barras expresan la mediana \pm desviación estándar.

Segunda dosis: La respuesta inmune observada 21 días después de la segunda dosis indicó un aumento significativo del título de anticuerpos en todos los voluntarios del **grupo 1**. La mediana de títulos entre la primera y segunda dosis de este grupo fue de 400 y 6.400, respectivamente ($p < 0,001$). En el **grupo 2**, por el contrario, no se observaron diferencias significativas cuando se compararon las medianas de los títulos obtenidos después de cada dosis (12.800 y 12.800, respectivamente) (Figura 1). Estos resultados son similares a los obtenidos recientemente en la Argentina por Andres Rossi y cols.(10).

Recientes trabajos realizados con las vacunas de BioNTech -Pfizer y Moderna han mostrado recientemente que la respuesta humoral luego de una dosis en personas con exposición previa al virus es de tal magnitud que se sugiere no aplicar una segunda dosis (3-9). Sin embargo, hay escasos estudios hasta el momento con la vacuna Sputnik V que comparen los niveles de respuesta inmune de individuos.

En este estudio, además observamos que la mediana de títulos de anticuerpos en personas previamente infectadas que recibieron una sola dosis de vacuna fue **7 veces** superior al de aquellos voluntarios sin infección previa que recibieron el protocolo completo de vacunación de dos dosis (**Figura 2**).

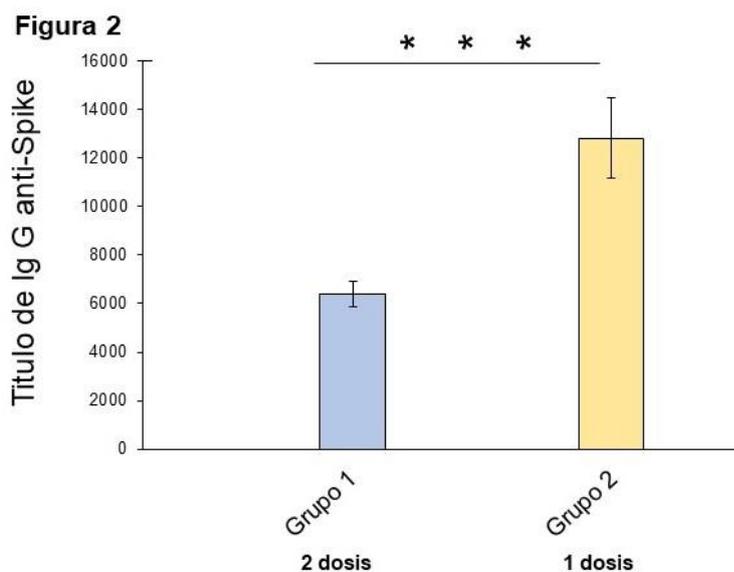


Figura 2. Título de IgG anti-Spike en individuos sin infección (Grupo 1) y con infección previa con SARS-CoV-2 (Grupo 2) en función del tiempo de administración de la vacuna Sputnik V. Las barras expresan la mediana \pm desviación estándar.

Estos resultados muestran que la respuesta humoral de memoria de personas previamente expuestas al virus desarrolla un rol importante y significativamente superior a la respuesta observada con dos dosis de vacuna Sputnik V en personas sin infección previa ($p < 0,001$). Las medianas de títulos de IgG observadas en el **grupo 2** con una dosis y en el **grupo 1** con dos dosis, fueron 12.800 y 6.400, respectivamente.

Conclusiones:

Estos resultados demuestran que la vacuna Sputnik V desarrolla una respuesta humoral contra la proteína Spike en el 100% de los voluntarios de nuestra población a los 21 días de la segunda dosis. Además, el título de anticuerpos Ig G totales contra la proteína Spike en individuos con previa exposición al virus SARS-CoV-2 que recibieron una sola dosis de la vacuna fue superior al título de los individuos sin exposición previa al virus (individuos naive) con las dos dosis. Estos resultados sugerirían que la infección previa genera memoria inmunológica que se demuestra ante la primera dosis de Sputnik V y la reactivación de las células de memoria para la producción de anticuerpos aumentados en comparación con los voluntarios sin infección previa.

Agradecimientos: A la Dra Andrea Gamarnik (Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires, IIBBA-CONICET) y al Hospital de Clínicas Virgen de Fátima La Rioja. Universidad Nacional de La Rioja.

Referencias

1. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, Tukhvatulin AI, Zubkova O V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397: 671–681. doi:10.1016/s0140-6736(21)00234-8.
2. Ojeda DS, Gonzalez Lopez Ledesma MM, Pallarés HM, Costa Navarro GS, Sanchez L, Perazzi B, et al. Emergency response for evaluating SARS-CoV-2 immune status, seroprevalence and convalescent plasma in Argentina. *PLOS Pathog*. 2021;17: e1009161. doi:10.1371/journal.ppat.1009161.
3. Krammer F, Srivastava K, Team P, Simon V, Alshammary H, Amoako A, et al. Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a 1 single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. [cited 25 Feb 2021]. doi:10.1101/2021.01.29.21250653
4. Zaytsev P, Hasaneini SJ, Ruina A. Immunogenicity after the First Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: Real-World Evidence from Greek Healthcare Workers. 2015.
5. Samanovic MI, Cornelius AR, Wilson JP, Karmacharya T, Gray-Gaillard SL, Allen JR, et al. Poor antigen-specific responses to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS-CoV-2-experienced individuals. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2021 [cited 25 Feb 2021]. doi:10.1101/2021.02.07.21251311
6. Saadat S, Zahra ;, Tehrani R, Logue J, Newman M, Frieman MB, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2. *medRxiv*. 2021; 2021.01.30.21250843. doi:10.1101/2021.01.30.21250843
7. Levi R, Azzolini E, Pozzi C, Ubaldi L, Lagioia M, Mantovani A, et al. A cautionary note on recall vaccination in ex-COVID-19 subjects. *medRxiv*. 2021; 4. doi:10.1101/2021.02.01.21250923
8. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance*. 2021;26: 1–5. doi:10.2807/1560-7917.es.2021.26.6.2100096.
9. Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al.. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1178-1181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00502-X. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640037
10. Empleo de la vacuna Sputnik V en Argentina: Evaluación de respuesta humoral frente a la vacunación Informe parcial Enero-Marzo 2021. Andres Rossi y cols. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_sputnik_buenos_aires_3.03.2021_v1.pdf