

LA VACUNA CONTRA CORONAVIRUS...

¿UNA CARRERA DE VELOCIDAD O UN MARATÓN?

Dr. Miguel Alfonzo, PhD

miguel.alfonzo@inhrr.gob.ve

@alfonzoucv

A partir del 10 de enero de 2020, cuando los científicos chinos publicaron la secuencia del SARS-CoV-2, los investigadores de vacunas se prepararon inmediatamente para iniciar una competencia para obtener la primera vacuna contra el virus causante de la pandemia del siglo XXI, de la cual, aún no tenemos ni la información detallada de sus resultados, ni vislumbramos claramente las implicaciones económicas y políticas que están envueltas. Sin embargo, muchos se preguntan, y con razón, que conviene más para este gran propósito, ¿una carrera de velocidad sin mirar mucho las aristas involucradas, es decir, que se puede anteponer la velocidad a expensas de la seguridad y de la eficacia; o un maratón, que garantiza mejor esos dos últimos parámetros, pero la demora del resultado final puede ser fatal para la humanidad?

Hasta la fecha de la preparación de este artículo (13 de septiembre), la pandemia ha causado más de 28,8 millones de casos positivos y más de 921 mil fallecidos a nivel mundial. La meta en esta carrera sigue siendo una vacuna segura y eficaz. Con casi 180 candidatos a vacunas que ahora se están probando en placas de laboratorio, animales e incluso ya en humanos, ese final puede estar a la vista.

En este sentido, el presidente de Rusia, Vladimir Putin, sorprendió al mundo cuando anunció el pasado 11 de agosto que su país ha registrado una vacuna contra el coronavirus, la cual es la primera vacuna registrada en el globo terráqueo. A partir de este acontecimiento, lamentablemente, en lugar de examinar la ciencia que existe detrás de la plataforma de vacunas basadas en vectores adenovirales que Rusia ha desarrollado, algunos políticos y medios de comunicación internacionales optaron por centrarse en la política y en los intentos de socavar la credibilidad de la vacuna rusa, incluso, sancionar al Instituto involucrado.

Este artículo tocará todos estos elementos que están convirtiendo la posible solución a la pandemia en un coctel impredecible y peligroso, debido a que la geopolítica mundial puede ser mucho más mortífera que la misma pandemia.



—BAJO LA LUPA—



Varias potencias como Estados Unidos, China, Rusia y Reino Unido están midiendo el poder de sus capacidades científicas e invirtiendo lo que sea necesario para encontrar una vacuna que haga frente al virus. Pero el pasado 11 de agosto, Rusia se ha colocado en la vanguardia de la investigación de las vacunas contra COVID19, al anunciar la obtención y registro de la primera vacuna del mundo, entre la centena de candidatas que se están desarrollando a lo largo del globo terráqueo. Ha sido denominada como la vacuna *Sputnik V*, evocando recuerdos del impactante lanzamiento del satélite soviético en 1957 que abrió el espacio a la exploración humana. El presidente Putin comunicó ese día que la vacuna será distribuida el 1 de

enero de 2021, según el registro nacional de medicamentos del Ministerio de Sanidad. Putin precisó que la vacunación de la población deberá realizarse exclusivamente de forma voluntaria, agregando que espera



Figura 2. El Dr. Anthony Fauci, principal experto en enfermedades infecciosas de EE.UU., arremete contra la vacuna rusa y habla de los protocolos científicos necesarios para que una vacuna sea segura y eficaz.



Figura 1. La prensa internacional al conocer el anuncio de la obtención y registro de la vacuna rusa Sputnik, arremetió contra ella misma, creando la matriz de opinión de una dudosa eficacia y seguridad.

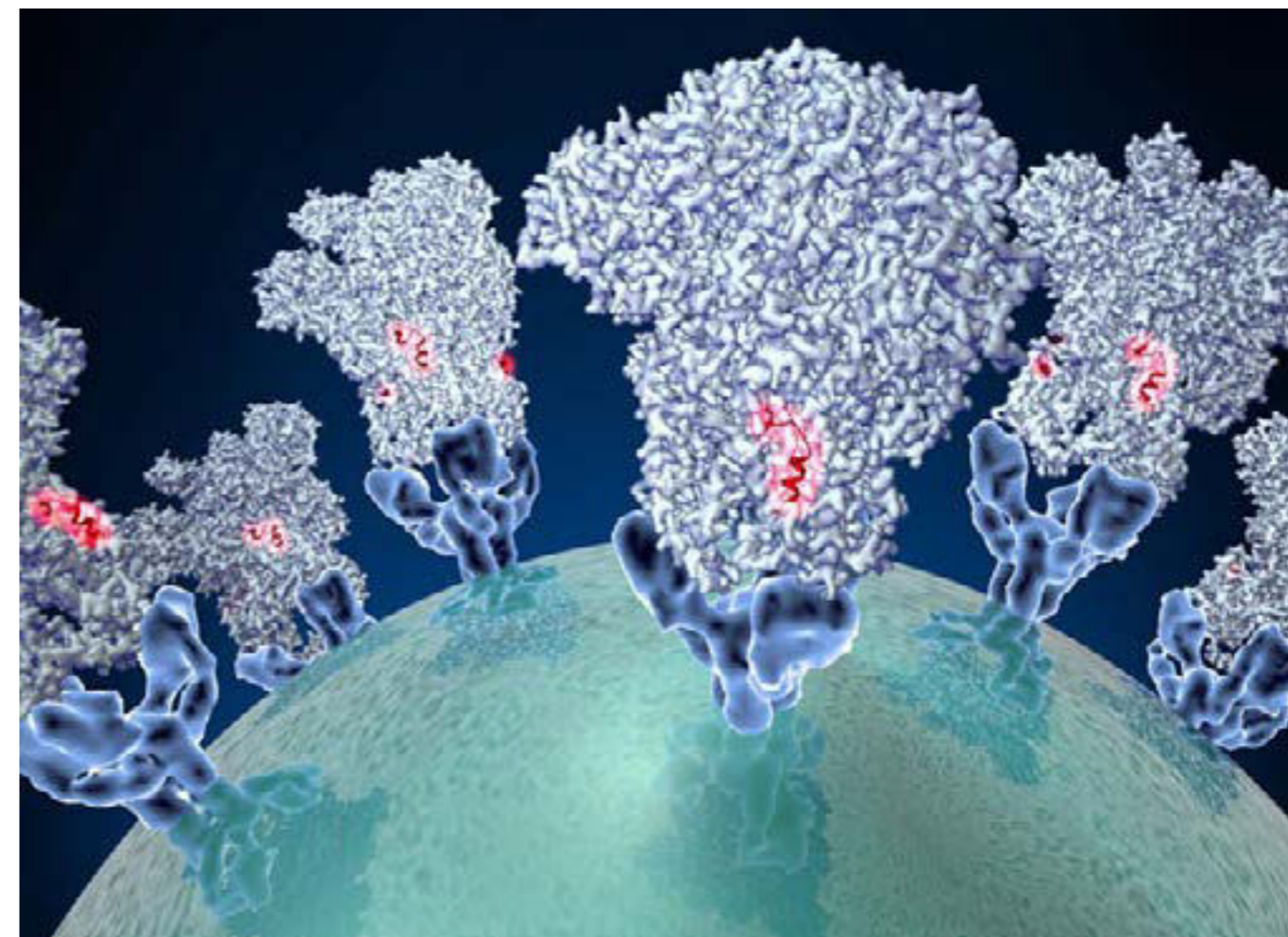


Figura 3. Los coronavirus usan sus proteínas de pico (que se muestran en la ilustración) para ingresar a las células donde los virus pueden replicarse. Las vacunas basadas en la proteína espiga del SARS-CoV-2 pueden estimular el sistema inmunológico para producir anticuerpos neutralizantes, que pueden adherirse a ciertos puntos de la proteína (rojo) y prevenir la infección o enfermedad por COVID-19. DAVID VEESLER / UNIVERSIDAD DE WASHINGTON.

que la producción en masa del medicamento empiece en breve.

Sin embargo, ese mismo día, la prensa “mundial”, especialmente, la de los países occidentales, no escatimaron espacio mediático para iniciar una campaña creando dudas y suspicacias sobre esta vacuna (Figura 1), inclusive, hasta reconocidos científicos, como el famoso Dr. Anthony Fauci, principal experto en enfermedades infecciosas de EE.UU. ha realizado declaraciones públicas dudando de la eficacia de la vacuna rusa (Figura 2).

¿Cómo actúa la vacuna rusa?

Tradicionalmente, las vacunas se elaboran a partir de virus

debilitados o muertos, o fragmentos de virus. Pero producir grandes cantidades de vacuna de esa manera puede llevar años, porque tales vacunas deben fabricarse en células (SN: 7/7/20; Los Ojos de la Ciencia nº 4), que a menudo no son fáciles de cultivar en grandes cantidades. Al momento en que sale a la luz pública el genoma del SARS-CoV-2, permitió a los científicos aprovechar rápidamente la información genética del virus para hacer copias de una pieza crucial de SARS-CoV-2 que se puede utilizar como base para las vacunas. Nos referimos a la que se conoce como proteína de espiga (glicoproteína S) (Figura 3). Se encuentra en la superficie del virus, formando su halo y permitiendo que el virus se adhiera y entre en las células humanas, a través de un



Figura 4. El Instituto de Epidemiología y Microbiología Gamaleya con sede en Moscú, donde se obtuvo la controvertida vacuna rusa Sputnik. Desde los años 1980, el Centro Gamaleya ha encabezado el esfuerzo por desarrollar una plataforma tecnológica que utiliza los adenovirus, que se encuentran en las adenoides humanas y que normalmente transmiten el resfriado común.

receptor, la molécula ACE2. Debido a que la proteína de espiga está en el exterior del virus, también es un objetivo fácil de reconocer para los anticuerpos.

Los investigadores han copiado la versión de las instrucciones del SARS-CoV-2 para convertir la proteína de espiga en ARN o ADN, o han sintetizado la proteína en sí, para crear vacunas de varios tipos. Una vez que la vacuna ingresa al cuerpo, el sistema inmunológico produce anticuerpos que reconocen el virus y bloquean su entrada en las células, ya sea para prevenir infecciones o para ayudar a las personas a evitar enfermedades graves.

En ese sentido, los Investigadores del Instituto de Investigación de Epidemiología y Microbiología *Gamaleya* con sede en Moscú (**Figura 4**), que forma parte del Ministerio de Salud de Rusia, desarrollaron la vacuna en dos partes. Ambas partes comienzan

con el virus que causan el resfriado común, el adenovirus. Esos virus, el **adenovirus 5 (rAd5)** y el **adenovirus 26 (rAd26)**, fueron diseñados para producir la proteína espiga del coronavirus. Dado que está en la superficie del virus, también es un objetivo de los anticuerpos contra el virus (Ver esquema en la **figura 5**).

Es importante señalar que, el uso de dos adenovirus en lugar de uno es inusual, pero puede ayudar a resolver un problema potencial, afirma **Daniel Kuritzkes**, virólogo y médico de enfermedades infecciosas del Hospital Brigham and Women's de Boston (**SN: 11/08/20**). Cuando se usan vacunas basadas en vectores, se forman respuestas inmunes no solo al antígeno diana sino también al componente del vector. Como resultado, el mejor esquema de vacunación es la vacunación heteróloga, cuando se utilizan diferentes vectores virales para

superar cualquier efecto negativo de la respuesta inmune a los componentes del vector (**Kovyrshina y col. Immunology 2020; 41: 135-43**). Este enfoque se utilizó con éxito con una vacuna contra la enfermedad

del virus del Ébola desarrollada en Rusia y autorizada en 2015 (**Dolzhikova y col. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 613-20**).

Muchos críticos han planteado dudas sobre el uso de este adenovirus por parte de los rusos, pero es interesante saber que este enfoque es similar a otras vacunas contra el coronavirus que están en proceso. Por ejemplo, la Universidad de Oxford que trabaja con AstraZeneca, usa un adenovirus de chimpancé. Una vacuna desarrollada por *CanSino Biologics Inc.*, con sede en China, se basa en el adenovirus 5. La gran empresa *Johnson & Johnson* usa el adenovirus 26 para su vacuna. Aunado a esto, se ha demostrado que estas vacunas con este enfoque, pasaron por pruebas de seguridad iniciales en las que los participantes produjeron anticuerpos contra el virus y no tuvieron efectos secundarios graves (**SN: 21/7/20**). Además, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó las vacunas de adenovirus humanos en 2011, más de 10 millones de soldados estadounidenses recibieron vacunas de adenovirus humano sin ningún tipo de secuelas en su salud.

En el momento que se estaba preparando este artículo (**04 de septiembre**), sale la publicación de los resultados obtenidos del estudio de fase I y II de la vacuna Sputnik en la prestigiosa revista *The Lancet* (**Lagunov y col. The Lancet. Published online September 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)**), ver **figura 6**. La ausencia de resultados por parte de los investigadores rusos había sido una de las principales críticas del sector científico. Con la llegada de esta publicación, el mundo científico comenzó a tomar en serio la eficacia de esta vacuna.



Figura 5. Esquema de la creación de la vacuna rusa Sputnik en el Instituto de Epidemiología y Microbiología Gamaleya con sede en Moscú, Fuente sputnik.

Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia

Dmitry V. Lagunov*, Irina V. Dubinskaya*, Olga V. Zulkova, Anna I. Tikhonova, Dmitry V. Shchegolev, Alina S. Zhelezovskaya, Daria M. Gerasimova, Alina S. Erokhova, Anna V. Kopylova, Andrei G. Borikov, Fatima M. Gafurova, Olga Pripova, Tatyana A. Chikharovskaya, Bas B. Ermagambetov, Alina I. Fozonbayeva, Denis I. Zerkov, Denis V. Voronin, Dmitry N. Ushakov, Alexander S. Semikhin, Tatyana V. Simoniina, Elizaveta A. Tolstokaya, Nadezhda I. Lubenets, Daria A. Zgornova, Maksim M. Demasov, Natalya A. Nikitina, Lala F. Murozova, Elena A. Smolovskaya, Evgeny V. Zvyagin, Vladimir F. Balov, Sergei V. Boshakov, Boris S. Novitskiy, Alexander I. Gontsov

Summary
Background We developed a heterologous COVID-19 vaccine consisting of two components, a recombinant adenovirus type 26 (rAd26) vector and a recombinant adenovirus type 5 (rAd5) vector, both carrying the gene for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein (rAd26-S and rAd5-S). We aimed to assess the safety and immunogenicity of two formulations (frozen and lyophilized) of this vaccine.

Methods We did two open, non-randomised phase 1/2 studies at two hospitals in Russia. We enrolled healthy adult volunteers (men and women) aged 18–60 years to both studies. In phase 1 of each study, we administered intramuscularly on day 0 either one dose of rAd26-S or one dose of rAd5-S and assessed the safety of the two components for 28 days. In phase 2 of the study, which began no earlier than 5 days after phase 1 vaccination, we administered intramuscularly a prime-boost vaccination, with rAd26-S given on day 0 and rAd5-S on day 21. Primary outcome measures were antigen-specific humoral immunity (SARS-CoV-2-specific antibodies measured by ELISA on days 0, 14, 21, 28, and 42) and safety (number of participants with adverse events monitored throughout the study). Secondary outcome measures were antigen-specific cellular immunity (T-cell responses and interferon-γ concentration) and change in neutralising antibodies (detected with a SARS-CoV-2 neutralisation assay). These trials are registered with ClinicalTrials.gov, NCT04436471 and NCT04437875.

Findings Between June 18 and Aug 3, 2020, we enrolled 76 participants to the two studies (38 in each study). In each study, nine volunteers received rAd26-S in phase 1, nine received rAd5-S in phase 1, and 20 received rAd26-S and rAd5-S in phase 2. Both vaccine formulations were safe and well tolerated. The most common adverse events were pain at injection site [44 (58%)], hyperthermia [18 (50%)], headache [12 (42%)], asthma [2] (28%), and muscle and joint pain [18 (24%)]. Most adverse events were mild and no serious adverse events were detected. All participants produced antibodies to SARS-CoV-2 glycoprotein. At day 42, receptor binding domain-specific IgG titres were 14703 with the frozen formulation and 11143 with the lyophilized formulation, and neutralising antibodies were 49–25 with the frozen formulation and 45–95 with the lyophilized formulation, with a seroconversion rate of 100%. Cell-mediated responses were detected in all participants at day 28, with median cell proliferation of 2–5% CD4⁺ and 1–3% CD8⁺ with the frozen formulation, and a median cell proliferation of 1–3% CD4⁺ and 1–3% CD8⁺ with the lyophilized formulation.

Interpretation The heterologous rAd26 and rAd5 vector-based COVID-19 vaccine has a good safety profile and induced strong humoral and cellular immune responses in participants. Further investigation is needed of the effectiveness of this vaccine for prevention of COVID-19.

Funding Ministry of Health of the Russian Federation.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction
 COVID-19 was first reported in Wuhan, China, at the end of December, 2019.¹ The disease is an acute respiratory illness ranging in severity from mild to severe, with death in some cases; many infected people are asymptomatic. Since the end of January, 2020, cases of COVID-19 have been reported in more than 200 countries around the world. On March 11, 2020, WHO described the spread of COVID-19 as a pandemic.¹ The causative agent of COVID-19 is the betacoronavirus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2



Figura 6. Publicación en la revista The Lancet del estudio de las fases I y II de la vacuna Sputnik, arrojando resultados prometedores de la eficacia de la misma.

Los resultados más significativos obtenidos del estudio es que todos los participantes produjeron anticuerpos (células B) y una respuesta celular (células T) positiva, reflejada como aumento de la proliferación celular específica a la glicoproteína SARS-CoV-2 y el aumento de la producción de la citocina Interferon γ en presencia de este antígeno (Figura 7). Además, demostraron en este estudio que los voluntarios que

En la publicación se explica la metodología usada por los rusos con lujo de detalles, destacando que realizaron dos estudios abiertos de fase I y II no aleatorios en dos hospitales de Rusia (Hospital Burdenko y Universidad Sechenov, Moscú, Rusia). Para cada estudio, se preseleccionaron 120 voluntarios adultos sanos (de 18 a 60 años de edad). Una dosis completa de la vacuna fue de 10¹¹ partículas virales por dosis para ambos adenovirus recombinantes y todos los participantes recibieron dosis completas, las cuales se administraron por vía intramuscular en el músculo deltoides.

recibieron la vacuna heteróloga rAd26 y rAd5 obtuvieron el mismo título de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 que las personas que se habían recuperado del COVID-19.

Efectivamente, Los anticuerpos contra la glicoproteína del SARS-CoV-2 y los anticuerpos neutralizantes aumentaron significativamente el día 14 y continuaron aumentando durante todo el período de observación. Las respuestas específicas de las células T alcanzaron su punto máximo el día 28 después de la vacunación. El día 42 post inoculación

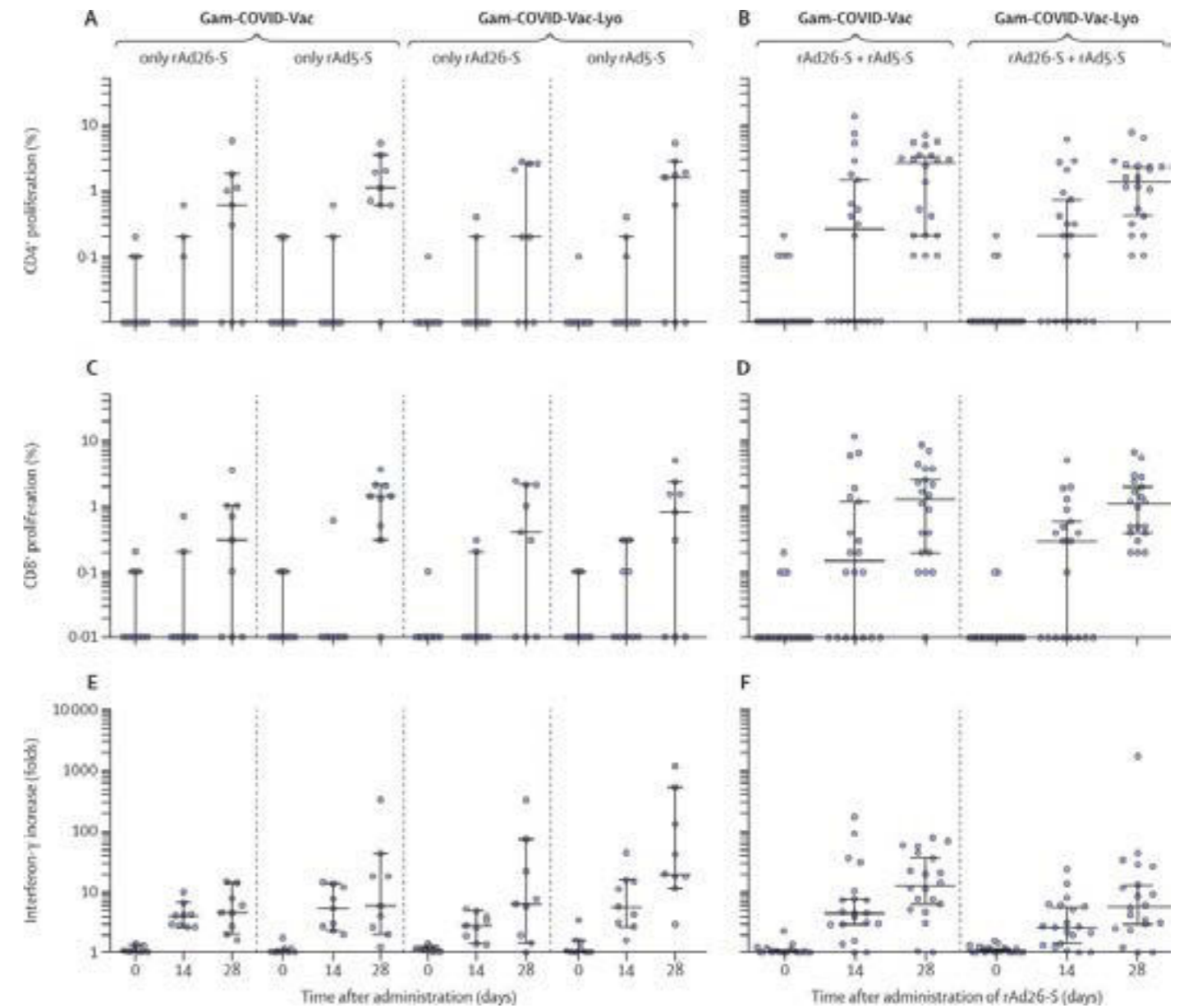


Figura 7. Respuesta inmune mediada por células a la glicoproteína SARS-CoV-2. Los datos son mediana e IC del 95%. Proliferación específica de antígeno de células T CD4⁺ y CD8⁺ y aumento de la secreción de interferón-gamma en células mononucleares de sangre periférica en participantes vacunados solo con rAd26-S o rAd5-S (A, C, E) y en participantes vacunados con rAd26-S el día 0 y rAd5-S el día 21 (B, D, F). Gam-COVID-Vac = formulación de vacuna congelada. Gam-COVID-Vac-Lyo = formulación de vacuna liofilizada. rAd26-S = adenovirus recombinante tipo 26 que lleva el gen de la glucoproteína S. de longitud completa del SARS-CoV-2 rAd5-S = adenovirus recombinante tipo 5 que lleva el gen de la glucoproteína S. de longitud completa del SRAS-CoV-2 SARS-CoV-2 = coronavirus síndrome respiratorio agudo severo 2.

de la vacuna, los títulos de IgG específicos del dominio de unión al receptor fueron positivos, con una tasa de seroconversión del 100%. A partir del día 28 post inoculación se encontró una respuesta mediada por células T en todos los participantes, con un aumento de la proliferación celular de las células TCD4 y TCD8 con respecto a los controles.

La viróloga venezolana Flor Pujol, recientemente declaró que “obviamente son vacunas sintéticas, no tiene nada de peligrosidad en ese sentido, puesto que es un virus benigno, el adenovirus que nos ayuda, cuando nos inyectan con este virus, ese virus se va a multiplicar en el organismo y va a producir la proteína del coronavirus y eso va a inducir los anticuerpos protectores, que es lo que deseamos y la inmunidad a la proteína de la

espiga y por ende al coronavirus" (<https://www.laiguana.tv/articulos/788063-composicion-vacuna-rusa-oxford-virologa-venezolana/>).

Por otra parte, la jefa del Departamento de Trasplante de médula ósea e Inmunoterapia del Centro Médico Hadassah de Israel, **Polina Stepénskaya**, considera que la vacuna *Sputnik V* podría garantizar una inmunidad más estable que la vacuna de la Universidad de Oxford (Inglaterra, Reino Unido), debido a que esta última fue creada con adenovirus de chimpancé, tal como lo mencionamos previamente. Además, el material genético de virus para estimular la respuesta inmunológica del cuerpo, como la tecnología del adenovirus de chimpancé o la de ARNm, nunca antes se habían utilizado en vacunas aprobadas. Esta investigadora añade que las críticas hacia la vacuna rusa *Sputnik V* son de carácter político, a pesar de que es un fármaco "muy prometedor" y su efectividad podría superar a la de sus análogos occidentales (<https://actualidad.rt.com/actualidad/363447-rusia-sputnik-inmunidad-vacuna-coronavirus-oxford>). Quien tenga dudas del carácter político cómo se ha manejado la obtención de la vacuna rusa, el pasado 26 de agosto, la Oficina de Industria y Seguridad del Departamento de Comercio de EE.UU. incluyó en la lista negra al 48.º Instituto Central de Investigación, por el cual se imponen medidas restrictivas a sus tres instalaciones ubicadas en las ciudades de Sérguiev Posad y Ekaterimburgo y en la región de Kírov. Precisamente este instituto participó en el trabajo sobre la vacuna *Sputnik V* junto con el Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya.



Figura 8. La alianza entre Rusia y Venezuela cada vez se consolida más, en todos los campos. En este caso, ha sido en el marco de la pandemia. El presidente Nicolás Maduro anunció la participación de la Fase III de la vacuna rusa *Sputnik V* con 500 voluntarios venezolanos. Escuchar audio en (pic.twitter.com/KQuQXDmF9).

esgrimido por voceros científicos de EEUU y Europa de la ausencia de la fase III de la vacuna rusa (**Figura 9**). Es importante indicar que, por lo general, las vacunas pasan por tres fases de pruebas clínicas. Las primeras dos fases prueban la vacuna en un pequeño número de personas por seguridad y pueden recopilar datos sobre si las personas producen anticuerpos o tienen otras respuestas a la vacuna. La tercera fase prueba la vacuna en miles de personas para determinar si reduce la tasa de infección.

Asimismo, la Dra Polina aclaró que el hecho de que Rusia registró la vacuna no interfiere con la realización de la tercera etapa de sus pruebas de eficacia y seguridad, la misma que "se lleva a cabo en Europa y América", por lo que no ve "nada malo en el enfoque de los rusos".

Efectivamente, el 25 de agosto, Rusia anunció a través de su ministro de Salud, **Mijaíl Murashko**, que, a partir de la primera semana de septiembre se iniciaría la fase III del ensayo del fármaco con la participación de 40.000 personas (<https://actualidad.rt.com/actualidad/364353-rusia-dar-luz-verde-pruebas-vacuna-sputnik>). Además de voluntarios rusos, en esta fase del ensayo participarán al menos 2.000 mexicanos (<https://actualidad.rt.com/actualidad/364490-2000-mexicanos-someterse-prueba-vacuna-rusa>) y 500 venezolanos ([https://actualidad.rt.com/actualidad/363995-venezuela-aportara-500-](https://actualidad.rt.com/actualidad/363995-venezuela-aportara-500-voluntarios-vacuna-sputnik)

[voluntarios-vacuna-sputnik](https://actualidad.rt.com/actualidad/363995-venezuela-aportara-500-voluntarios-vacuna-sputnik)) (**Figura 8**).

Según el director general del Fondo Ruso de Inversión Directa (RFPI), **Kirill Dmítriev**, las pruebas "cumplirán plenamente con las normas internacionales" y se trata de "ensayos clínicos aleatorios, doble ciego y controlados con placebo". Con esto último, se cae el argumento

En el caso de Venezuela, con la participación de 500 connacionales, se permitirá la realización de parte del ensayo clínico, de la vacuna *Sputnik V* de fase III, con 500 voluntarios connacionales, participará la población venezolana; asimismo, se participará para los ensayos clínicos de otras vacunas que se están desarrollando en el mundo, según anunció el primer mandatario, Nicolás Maduro, reflejando un interés del bienestar del venezolano, por encima de la ideología.



Figura 9. Fotografía que muestra viales durante la producción de la vacuna *Sputnik* contra la enfermedad del coronavirus (COVID-19), desarrollada por el Instituto Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología de Gamaleya y el Fondo de Inversión Directa de Rusia (RDIF), en la compañía farmacéutica Binnopharm en Zelenograd cerca de Moscú, Rusia, el 7 de agosto de 2020. El Fondo Ruso de Inversión Directa (RDIF) / **Andrey Rudakov** / Folleto vía REUTERS