

DATOS PRELIMINARES RESULTANTES DE LA EVALUACION DE LA RESPUESTA A LA VACUNA SPUTNIK V EN CORDOBA

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; vacuna, anticuerpos neutralizantes.

Grupo de trabajo

Universidad Nacional de Córdoba: *Instituto de Virología “Dr. J.M. Vanello” FCM/ CONICET* – Señor Decano Dr. Rogelio Pizzi, Dra. Sandra Gallego, Bioq. Sebastián Blanco, Dra. Konigheim Brenda, Dra. Lorena Spinsanti, Dr. Adrian Díaz, Bioq. Juan Aguilar, Dr. Mauricio Beranek, Dra. María Elisa Rivarola.; *Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales* - Dr. Arnaldo Mangeaud.

Hospital Rawson- Ministerio de Salud: Med. Esp. Infect. Miguel Díaz, Bioq. Esp. Hematol. César Collino, Bioq. Aldo Barrera, Dra. Alejandra Álvarez, Dra. Lorena Ravera, Dra. Liliana Zappia, Bioq. Canela Brarda, Bioq. Josefina Eynard Asua, Dra. Claudia Toledo.

Ministerio de Salud de la Provincia Córdoba: Ministro de Salud Dr. Diego Cardozo; Secretaria de Prevención y Promoción de la Salud Bioq. Esp. Virol. María Gabriela Barbás, Epidemiología Mg. Laura López, Dr. Eugenio Cecchetto, Dra. Ana Willington, Dra. Sandra Belfiore, Bioq. Esp. Marcos Balangero, Dra. Natalia Altamirano

Laboratorio Central Ministerio de Salud: Bioq. Esp. Virol. Gonzalo Castro, Dra. Natalia Altamirano, Bioq. Esp. Soledad Almada, Bioq. Constanza Fidelbo, Natalia Gómez, Luz Devalle, Bioq. Esp. Virol. Claudia Moreno, Bioq. Laura Gutierrez, Bioq. esp. Mariel Borda, Bioq. Esp. Susana Guignard

Equipo asesor: Dr. Rodolfo Rodriguez, Dr. Juan Pablo Caeiro, Dr. Hugo Pizzi

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación contra SARS-CoV-2 como una herramienta fundamental de prevención primaria para limitar los efectos sanitarios y económicos de la pandemia. De este modo, la vacunación tiene como objetivo principal contribuir a reducir la incidencia de la enfermedad, las hospitalizaciones y las muertes relacionadas con COVID-19. Desarrollar las vacunas, adquirirlas, distribuirlas y aplicarlas supone un reto sin precedentes a nivel mundial. Para nuestro país y nuestra provincia, es el desafío de vacunación más importante de las últimas décadas. En el contexto mundial actual, donde la disponibilidad de vacunas es de manera gradual y escalonada, es fundamental contar con información certera respecto de la respuesta de la población a la vacunación. Así, los estudios de detección de anticuerpos y evaluación de la cinética de producción de los mismos, son importantes para estimar el grado de protección de la población, la duración de la misma y la posibilidad de reinfecciones. Este conocimiento es fundamental para establecer la mejor estrategia de vacunación y optimizar las dosis de vacuna.

En este sentido, estudios científicos recientes demostraron que las personas previamente infectadas con SARS CoV-2 necesitarían una sola aplicación de la vacuna para alcanzar la inmunidad (Krammer et al, 2021; Saadat et al, 2021). También se demostró que los anticuerpos de donantes convalecientes después de una única inmunización con las vacunas de ARNm de Pfizer o Moderna, neutralizan la cepa Wuhan-Hu-1 y una variante B.1.351 de Sudáfrica (Satatamatatos et al, 2021) y que individuos con exposición previa al SARS-CoV-2 tuvieron fuerte respuesta humoral a la primera dosis de vacuna BNT162b2 mRNA pero presentaron una pobre respuesta a la segunda dosis (Samanovic-Golden et al, 2021). En el reporte de Krammer et al, los investigadores sostienen que una sola dosis de vacuna “no tendría un impacto negativo en sus títulos de anticuerpos, les evitaría dolores innecesarios y liberaría muchas dosis que se necesitan con urgencia”. Sus hallazgos demuestran además que una sola dosis de la vacuna de mRNA induce en individuos con inmunidad previa títulos de anticuerpos que no solo son 10-20 veces más altos que los del grupo de vacunados sin exposición previa al virus, sino que también superan en más de 10 veces la mediana de los títulos de anticuerpos medidos en individuos sin exposición previa luego de la segunda dosis de vacuna (Krammer et al, 2021). Así, los datos científicos emergentes en otros países permiten discutir los actuales criterios de inmunización para hacer frente a la escasez de dosis.

Dado lo antes mencionado está clara la importancia de realizar evaluaciones regionales de la respuesta a la vacuna. Hasta el momento contamos con datos parciales de la respuesta de anticuerpos tipo IgG anti-S a la vacuna Gam-COVID-vac en Argentina, siendo escasa la información sobre todo respecto de la respuesta de anticuerpos neutralizantes (AcNT) a la vacunación. Recientemente, en un informe preliminar sobre 142 individuos vacunados en

Buenos Aires se reportó un 100% de detección de anticuerpos IgG anti S a los 21 días de colocación de la segunda dosis (Informe Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires)

Debido a la importancia de la respuesta inmune humoral, y más específicamente de los AcNT como marcador de protección frente a la infección por SARS CoV-2, es necesario evaluar en amplias cohortes de individuos vacunados (con y sin exposición previa al virus) esta respuesta, para luego discutir y desarrollar estrategias basadas en evidencia regional.

El **objetivo** de este reporte es mostrar los datos preliminares de la evaluación de la respuesta a la vacuna SPUTNIK V del personal de salud de la provincia de Córdoba que ha sido vacunado. Se muestran aquí los datos correspondientes de la evaluación de 482 personas vacunadas luego de la segunda dosis.

Los resultados se presentan en tablas y gráficos con frecuencias absolutas y porcentajes. Para probar asociaciones entre las variables evaluadas se realizaron pruebas Chi cuadrado de independencia. Se utilizaron los soft R-Medic (Mangeaud y col, 2018)) e InfoStat (Di Rienzo y col, 2020). En todos los casos el nivel de significación fue del 5%.

Se registraron 482 personas vacunadas, con una mediana de edad de 36 años (rango.20-66 años). Al momento del estudio los días de evolución desde la vacunación tuvieron una media de 44,3 días (± 5.7) con un mínimo de 24 y un máximo de 68 y el 76% de las personas estaban entre el día 42 y 44 post vacunación (Figura 1).

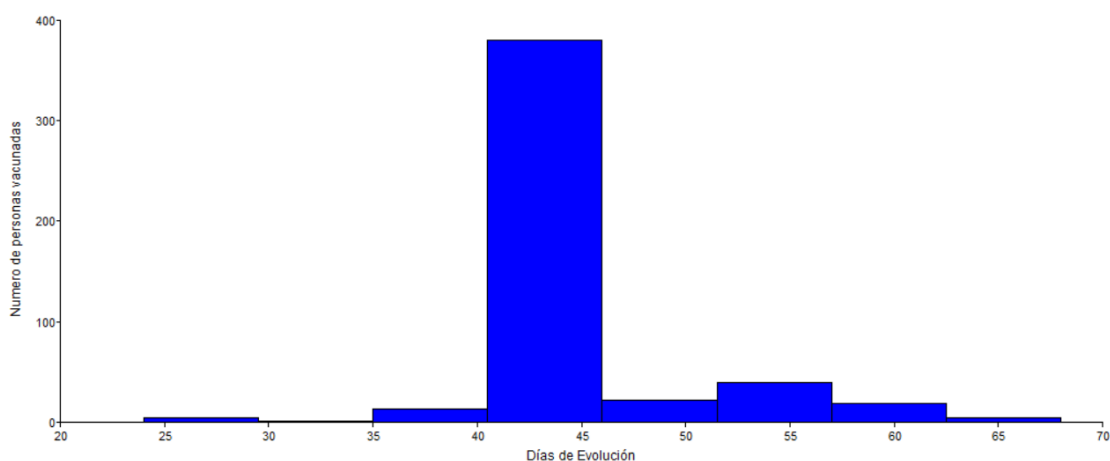


Figura 1. Distribución de los días de evolución post vacunación.

La presencia de anticuerpos contra SARS CoV-2 en los vacunados se evaluó por los kits COVIDAR y/o SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott) y las muestras que resultaron discordantes o negativas se evaluaron por inmunofluorescencia indirecta “in house” (IFI). La capacidad neutralizante de los anticuerpos en las muestras de los vacunados se evaluó por una técnica de Neutralización por reducción de placas (TNRP) frente al virus salvaje SARS-CoV-2 (hCoV-19/Argentina/PAIS-G0001/2020, GISAID, ID: EPI_ISL_499083) utilizando células Vero C176 (ATCC CRL-587). Los anticuerpos neutralizantes fueron titulados estableciéndose como el título a la máxima dilución del plasma capaz de neutralizar al menos el 80% de las UFP inoculadas.

De los 482 vacunados evaluados, 5 fueron negativos por los kits de COVIDAR y/o Abbott. De estas 5 muestras 3 fueron positivas por IFI. Así, **la frecuencia de anticuerpos tipo IgG contra el virus fue de 99,56%** resultando dos personas negativas para anticuerpos, ambas a los 44 días post vacunación.

Por su parte la distribución de los vacunados de acuerdo a los títulos de AcNT se presenta en la Tabla 1, Allí observamos que un 26,59% de las personas vacunadas resultaron Negativas para anticuerpos neutralizantes (Figura 2)

Tabla 1. Distribución de personas vacunadas, de acuerdo al título AcNT.

Título AcNT	Personas vacunadas	Porcentaje
Negativo	109	26,59
1/10	54	13,17
1/20	75	18,29
1/40	48	11,71
1/80	39	9,51
1/160	24	5,85
1/320	36	8,78
1/640	13	3,17
>1/640	12	2,93
Total	410	100,00

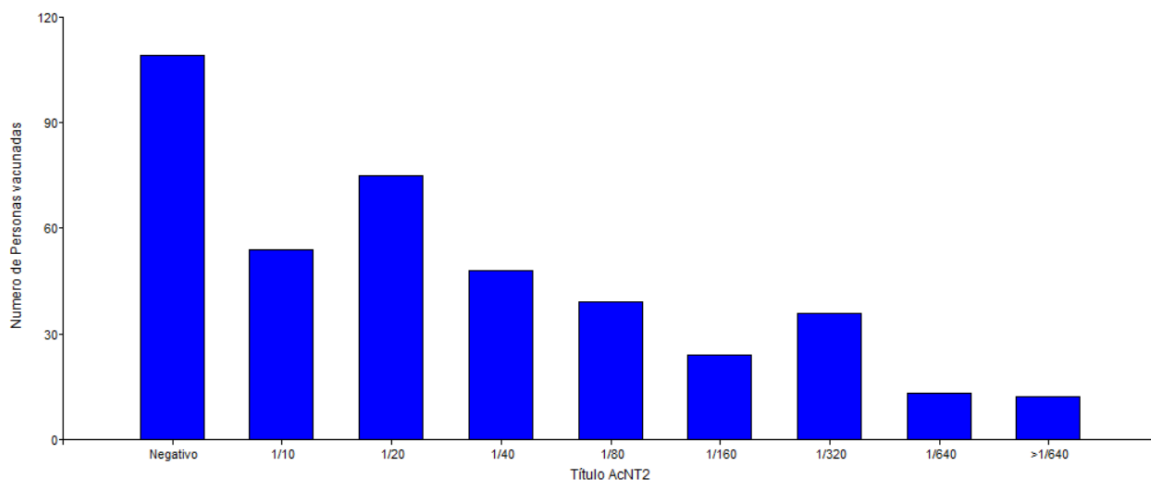


Figura 2. Distribución de la frecuencia de las personas vacunadas según Títulos AcNT

Por otro lado, los valores de CMIA anti-S (Abbott) en 345 vacunados evaluados fue en promedio 5099,7 (\pm 6795,1), con un mínimo de 35,9 y un máximo de 38463,7 (Tabla 2 y Figura 3)

Tabla 2. Distribución de las frecuencias de personas vacunadas según lecturas de CMIA.

CMIA	Personas vacunadas	Porcentaje
0 a 1000	79	22,90
1000 a 2000	69	20,00
2000 a 4000	78	22,61
4000 a 8000	51	14,78
8000 a 16000	42	12,17
> 16000	26	7,54
Total	345	100,00

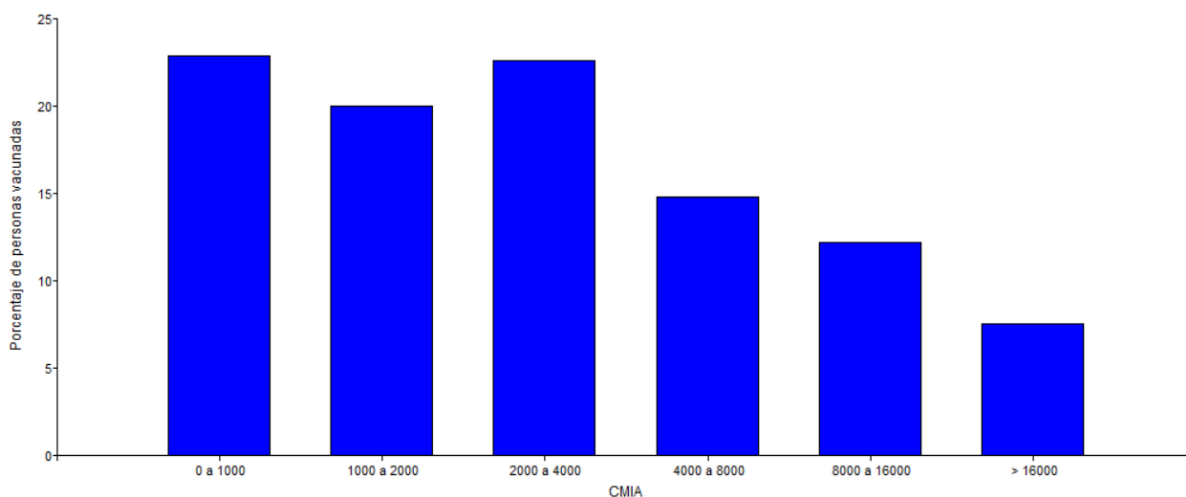


Figura 3. Distribución de la frecuencia de personas vacunadas según lecturas por CMIA

De la población vacunada evaluada el 22,25% ya habían tenido infección previa (n=107), mientras que 374 vacunados (77,75%) no la habían tenido. Se evaluó la respuesta de anticuerpos diferenciando los dos grupos:

Se observa **un efecto significativo de la infección previa sobre el Título AcNT ($p < 0,001$)**. El valor modal de títulos en personas sin infección previa fue “Negativo” (32,82%) para anticuerpos neutralizantes, seguido por el título de 1/20 (21,67%). En cambio, en pacientes con infección previa la moda se encuentra en 1/320, seguido por 1/160 (Tabla 3 y Figura 4)

Tabla 3. Distribución de vacunados de acuerdo a infección previa y valores de título AcNT

Infección previa		Negativo	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	>1/640	Total
		Sin	n	106	53	70	46	31	6	9	1
	%	32,82	16,41	21,67	14,24	9,60	1,86	2,79	0,31	0,31	100
Con	n	2	1	5	2	8	18	27	12	11	86
	%	2,33	1,16	5,81	2,33	9,30	20,93	31,40	13,95	12,79	100
Total		108	54	75	48	39	24	36	13	12	409

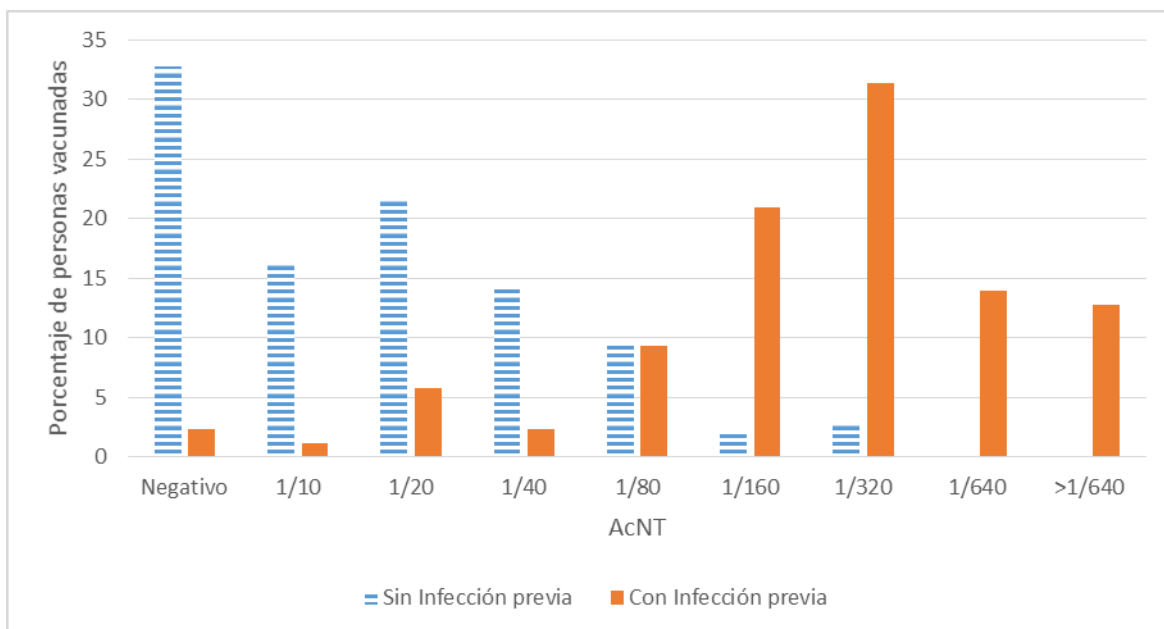


Figura 4. Distribución de las personas vacunadas según título de anticuerpos neutralizantes (AcNT) diferenciadas por existencia o no de infección previa.

También se observa **un efecto significativo de la infección previa sobre los valores de lectura obtenidos por CMIA ($p < 0,001$)**. El valor modal de títulos en pacientes sin infección previa fue de 0 a 1000 (29,28%), seguido por 2000 a 4000 (27,38%). En cambio, en pacientes con infección previa la moda se encuentra en 8000 a 16000, seguido por > 16000 (Tabla 4 y Figura 5)

Tabla 4. Distribución de vacunados de acuerdo a infección previa y valores de CMIA

Infección previa		0 a 1000	1000 a 2000	2000 a 4000	4000 a 8000	8000 a 16000	>16000	Total
Sin	n	77	69	72	34	8	3	263
	%	29,28	26,24	27,38	12,93	3,04	1,14	100
Con	n	1	0	6	17	34	23	81
	%	1,23	0,00	7,41	20,99	41,98	28,40	100
Total		78	69	78	51	42	26	344

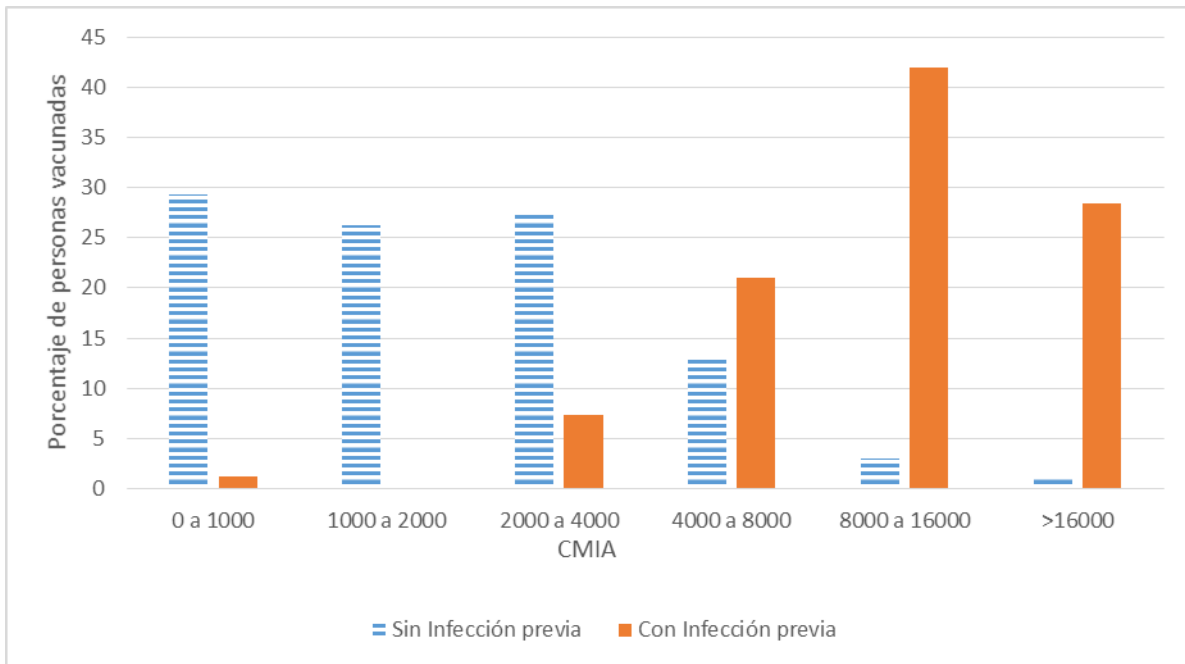


Figura 5. Distribución de las personas vacunadas según valores por CMIA diferenciadas por existencia o no de infección previa.

Conclusiones parciales

Tomando en consideración los resultados preliminares aquí mostrados podemos concluir que el 99,56% de las personas vacunadas desarrollaron anticuerpos tipo IgG luego de 44 días post vacunación, cabe aclarar que los resultados que aquí se mostraron son solamente los correspondientes a la cohorte que tenía las dos dosis aplicadas. De ellos, el 73,41% desarrolló anticuerpos neutralizantes con un rango de concentración desde 1/10 a >1/640.

Por otro lado, al evaluar la respuesta de la vacuna en personas previamente expuestas al virus, se observa **un efecto significativo de la infección previa sobre el Título AcNT ($p < 0,001$)**, como así también en **sobre los valores de lectura para anticuerpos tipo IgG anti- S obtenidos por CMIA ($p < 0,001$)**.

Referencias

- Mangeaud, A. & D. Elías Panigo. 2018. R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. Revista Methodo 3 (1) 18-22. URL <http://www.r-medic.com>
- Di Rienzo, J.A.; F. Casanoves; M. G. Balzarini; L. Gonzalez; M. Tablada; C. W. Robledo InfoStat versión 2020. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>

- Krammer F, Srivastava K, The Paris Team, Simon V: Robust spike antibody response and increased reactivity in seropositive individuals after a single dose of SARS CoV 2 mRNA vaccine. medRxiv 2021; doi: 10.1101/2021.01.29.21250653
- Saadat S, Rikhtegaran-tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, Sajadi MM: Single Dose Vaccination in Healthcare Workers previously infected with SARS CoV 2. medRxiv 2021; doi 10.1101/2021.01.30.21250843
- Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin, V, Glantz H, Neradilek M, Seydoux E et al: Antibodies elicited by SARS CoV 2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARS CoV 1. medRxiv 2021; doi: 10.1101/2021.02.05.21251182
- Samanovic-Golden MI, Cornelius AR, Wilson JP, Karmacharya T, Gray-Gaillard SL, Allen JR et al: Poor antigen-specific response to the second BNT162b2 mRNA vaccine dose in SARS