

LA VACUNA CONTRA CORONAVIRUS Y LA FUNCIÓN DEL INHRR

—BAJO LA LUPA—

MSc. Eneida López:

Esp Alexandra Hernández y Esp. Ana Agatón

eneida.lopez@inhrr.gob.ve; alexandra.hernandez@inhrr.gob.ve; ana.agaton@inhrr.gob.ve

El INHRR ha tenido un rol muy importante para el control de la pandemia por coronavirus en el país. El trabajo conjunto con el MPPS, el MPPCT y el personal de salud de los numerosos centros centinelas ha sido apoteósico. Los esfuerzos de todas estas instituciones se han enfocado en el diagnóstico del SARS-CoV-2, el control de la pandemia en todo el territorio venezolano y la investigación sobre el virus. Sin embargo, este papel no será el único que va a ejercer el instituto. Con la llegada de la vacuna rusa contra el coronavirus u otra, el instituto deberá ejercer la regulación, el control y vigilancia de la misma al ser aplicada en la población venezolana para garantizarle una

vacuna con calidad, segura y eficaz. En este artículo, revisaremos tales competencias del instituto.

Por otra parte, a raíz de las grandes expectativas en la población venezolana si aplicar o no la vacuna al llegar, especialmente la rusa, por toda la mediática que se ha desarrollado para crear una matriz de opinión negativa a la misma. Analizaremos a las principales candidatas como vacunas, sus ventajas y/o desventajas para que Ud. llegue a su propia decisión al momento de su administración.

Los gobiernos, los expertos en salud pública y la población mundial, están esperanzados en que una o varias vacunas contra la COVID-19, estén listas para el año 2021. Hasta la fecha se han reportado y aceptado por la OMS 176 candidatos a vacuna, de los cuales 34 están en diferentes fases clínicas⁽¹⁾. Hasta el 03 de septiembre, 7 de estas vacunas alcanzaron la fase clínica III, es decir el último ensayo clínico, donde se evalúa mediante estudios controlados y al azar, en miles de personas, la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad de la misma. Posteriormente y de acuerdo con los resultados se procede al registro y aprobación, en otras palabras, se les otorgará el permiso de comercialización, por los organismos encargados de ello en cada Estado y esperando que cuenten con el aval de la OMS.

Después vendrá una fase IV, que es la llamada farmacovigilancia. Es en esta fase donde realmente se podrán detectar otros posibles eventos adversos, no observados durante los ensayos clínicos. Esta fase es importante, ya que la información recolectada en las fases previas al registro, no son estrictamente para aseverar la seguridad de los medicamentos o de las vacunas y al exponerse a estos una gran cantidad de la población y prolongar su uso, es cuando viene el verdadero reto de la vacuna².

La vigilancia y control de medicamentos y otros productos de uso y consumo humano

Se reconoce que fue después de la aprobación por el congreso de Estados Unidos en 1938, de la Ley Federal "Food, Drug and Cosmetic Act, (Alimentos y Cosméticos), que cambió la filosofía de la agencia: Federal Drugs and Administration (FDA), de convertirse de una agencia que solo confiscaba medicamentos adulterados, en una agencia reguladora, involucrada cada vez más, en la evaluación de nuevos medicamentos. Esta Ley exigía la seguridad de los medicamentos nuevos, antes de su comercialización⁽²⁾.

La aprobación de esta Ley Federal, se produjo después de que, en el año 1937, ocurriera una tragedia que involucró el fallecimiento de 105 pacientes, a los cuales se les administró sulfanilamida diluida en dietilenglicol, conocido como Elixir de sulfanilamide, en los Estados Unidos^(2,3). Para evitar tragedias como esta,

la mayoría de los países instaló este tipo de regulación sanitaria, tanto para medicamentos como para vacunas o cualquier otro producto de uso y consumo humano.

En Venezuela, el control oficial de medicamentos se inició a mediados del siglo XIX, y formalmente se considera que nació en octubre de 1883, con la fundación del Consejo de Médicos de Caracas. Fue en 1938 con la creación del Instituto Nacional de Higiene (**Figura 1**), donde por decreto se le indica que tendrá a su cargo la revisión y análisis de los productos biológicos y farmacéuticos que se ofrecen en venta. Esto queda plasmado en el artículo 2, del decreto de creación⁽⁴⁾.

A partir de entonces y pasando por muchas transformaciones, se ha cumplido con esta función enfrentándose a diferentes retos, dentro del cual se destaca un acontecimiento mundial, que se denominó posteriormente "La Tragedia



Figura 1. El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" fue creado el 17 de octubre de 1938, por Decreto Ejecutivo del Presidente Eleazar López Contreras, funcionando inicialmente en una casa situada en la Parroquia San Juan, de Cruz de la Vega a Palo Grande.



Figura 2. La talidomida es el principal componente de un fármaco comercializado entre 1958 y 1963 -aunque en algunos países circuló durante varios años después de su prohibición- para paliar dolencias del embarazo como el insomnio y las náuseas. Sus consecuencias fueron que en torno a 20.000 bebés nacieron con malformaciones, provocando atrofia el desarrollo de las extremidades de los niños.

de la Talidomida", en el año de 1962 (**Figura 2**).

Entre 1957 y 1963 la talidomida fue comercializada por la empresa alemana Grünenthal como sedante y calmante de las náuseas que se utilizaría durante los tres primeros meses de embarazo (hiperémesis gravídica). Este medicamento, bajo diferentes nombres, fue vendido en más de 40 países⁽⁵⁾. En 1961, un clínico y genetista alemán, Widkind Lenz, comunicó la posible relación entre la talidomida y graves malformaciones observadas en más de 50 recién nacidos, cuyas madres habían tomado ese medicamento durante su embarazo. Al mismo tiempo William McBride, un obstetra australiano, envió a la revista Lancet, sus observaciones que relacionaban a esta droga, con graves efectos teratogénicos en recién nacidos. Ya para cuando se publicó, unos meses después, "más de 15,000 recién nacidos del mundo entero sufrieron las consecuencias del medicamento", casi el 40 % de los niños nacidos con malformaciones fallecieron durante el primer año de vida⁽⁵⁾. Esta tragedia, es la consecuencia de no haber tenido un sistema de control y vigilancia, estrictos esos años.

Antes de la aparición de la talidomida, la evaluación regulatoria de medicamento no incluía obligatoriamente, el estudio teratogénico en ningún país del mundo, sus consecuencias obligaron a los países a desarrollar entonces sistemas de farmacovigilancia. En Venezuela, en el año de 1959, se presenta a la Talidomida para su registro y fue la Doctora Ely Holtz, encargada de las investigaciones de los medicamentos, en el Instituto Nacional de Higiene, quién se encargó de su estudio. Ante la sospecha de que este medicamento producía errores metabólicos en los animales de experimentación, solicitó mayores estudios al respecto, lo que trajo como consecuencia la suspensión, por casi dos años, de su aprobación, en 1961⁽⁵⁾. Luego de dos meses, se conocieron los estudios de McBride, y los efectos teratogénicos, entre otros reportes similares, por lo que se prohibió su importación y comercialización. De esta forma nunca se consumió este dañino producto en Venezuela, evitando así una tragedia para nuestra población⁽⁵⁾.

En febrero de 1993, en Venezuela se señala en Gaceta Oficial nuevas funciones para el INHRR, por lo que tuvo que ser reestructurado. Se realizaron cambios en el área de los medicamentos, se creó el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, se produjo la adscripción de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos al INHRR, se creó la Gerencia Sectorial de Registro y Control (hoy la Dirección General de Regulación Sanitaria de Productos de Uso y Consumo Humano) y nuevas unidades técnicas que se encargarían de la evaluación de los productos farmacéuticos (Calidad Farmacéutica y Asesoría Farmacológica) o otras nuevas funciones asignadas. Se desarrolló como unidad administrativa el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF)⁽⁵⁾.

Le corresponderá, entonces al INHRR, a través de la Dirección General de Regulación Sanitaria de Productos de Uso y Consumo Humano y sus Direcciones de Línea, la Dirección de Autorizaciones Sanitarias, el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica y la Dirección del Laboratorio Nacional de Control de Medicamentos, Cosméticos, Productos Médicos y otras Tecnologías. Ambas Direcciones cuenta con personal calificado en la evaluación y control de Productos Biológicos (creada en el año 1971 por



Figura 3. Dra. Elba Hurtado de Valedón, fundadora de la División de Control Nacional de Productos Biológicos.

seguridad y la garantía, al igual que la tuvo en el evento de la Talidomida, que se cumplirá con la normativa nacional e internacional, así como la seguridad técnica y ética para participar en la fase de ensayos clínicos de las vacunas propuestas y su aprobación, registro y comercialización.

Candidatos a vacuna contra la COVID-19 en

fase III de ensayos clínicos

Cuando se presenta una nueva enfermedad, se empiezan a estudiar los potenciales medicamentos para su tratamiento. Antes de conseguir el o los apropiados suelen pasar muchos años, se ha calculado entre unos 10 o 15, en condiciones normales. En el caso de vacunas, este tiempo se ha prolongado hasta casi 40 años como, por ejemplo, el desarrollo de una vacuna para el VIH, donde aún no se ha podido obtener ninguna (7).

La vacuna considerada más rápida es la de la parotiditis (paperas), la cual demoró 4 años en llegar al mercado. En 2009, la vacuna contra el virus H1N1, que produjo una pandemia, aunque mucho menos grave que la que estamos viviendo actualmente, tardó menos de un año en producirse. Esto debido a que el virus era similar al de otras influencias que ya tenían vacunas (7).

Según la OMS (1), hay 8 vacunas contra la COVID-19, que ya están en la fase III. Esta fase de ensayo clínico implica que la vacuna debe probarse en miles de personas, administradas

Figura 4. Esquema general del proceso de investigación y desarrollo de una vacuna, el cual implica años de trabajo y gran inversión financiera.

la Dra. Elba Hurtado de Valedón como la Sección de Control de Productos Biológicos, **figura 3**), en estos momentos de pandemia de la COVID-19, será el ente encargado del registro de las posibles vacunas que se comercializarán en el país contra el virus SARS-CoV-2, así como la posterior vigilancia de sus posibles efectos adversos. También deberá participar en la evaluación de los protocolos clínicos que se propongan realizar en el país, para la evaluación de las vacunas en fase III. Todo esto enmarcado dentro de las funciones de la Dirección General de Regulación Sanitaria de Productos de Uso y Consumo Humano del INHRR, quién tiene la responsabilidad de la **"evaluación con fines de Registro Sanitario, Renovación y cambios Post-registro de Vacunas y Productos Biológicos"**. Además de la liberación de todos los lotes de vacunas y hemoderivados que se comercializan o se emplean en investigaciones clínicas en el país y la evaluación de Protocolos Clínicos para Productos Biológicos (6).

La Vigilancia Post-comercialización de productos biológicos, en este caso las vacunas, incluye la evaluación de falla en la cadena de frío, reacciones adversas y desviaciones de Calidad de ilícitos. El personal de la Institución está altamente capacitado, con participación en eventos relacionados con la producción y control de calidad de vacunas en USA, Inglaterra y Francia (6). Por lo que nuestro país tiene la

al azar para evaluar su eficacia, seguridad y enfrentarse al mejor tratamiento que se esté empleando en estos momentos para curar a los pacientes (**Figura 4**). Tal es el caso de la vacuna del Ébola, la cual ha tenido grandes proyectos, decenas de los cuales han sido descartados hasta ahora. De hecho, en algunas instituciones desarrolladoras están empleando esas plataformas, para evaluar su eficacia con el nuevo coronavirus (8).

Las vacunas que están en fase III hasta el 6 de septiembre, según la OMS, son: 1.-University of Oxford/AstraZeneca, 2.-CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology, 3.-Gamaleya Research Institute, 4.-Sinovac, 5.-Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm, 6.-Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm, 7.-Moderna/NIAID, 8.-BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer. A continuación, un resumen de las mismas.

1.-AstraZeneca y Universidad de Oxford. La vacuna COVID-19 tiene como principio una versión debilitada de un virus del resfriado común, el adenovirus, extraído de los chimpancés. Este adenovirus está alterado genéticamente, para que no pueda reproducirse. La vacuna se combina con genes de la proteína de las

espículas, del coronavirus, para desencadenar la producción de anticuerpos contra ella, lo que permite que el sistema inmunológico destruya el virus SARS-CoV-19 (**Figura 5**).

Los agentes comercializadores y científicos están realizando los ensayos de fase III en Brasil y Sudáfrica. A finales de julio, los investigadores informaron resultados hasta el día 56 de un ensayo de fase I / II en curso. Aproximadamente la mitad de los más de 1,000 adultos sanos examinados recibieron la vacuna y la mitad recibió la vacuna contra la meningitis como comparación. La vacuna desencadenó respuestas de anticuerpos y de las células T. Una dosis resultó en un aumento de 4 veces en los anticuerpos en el 95 % de los participantes, un mes después de la vacunación y la respuesta de las células T se mantuvo durante los 2 meses. Dos dosis produjeron la respuesta inmune más fuerte. No se informaron efectos secundarios graves (9).

El 08 de septiembre se recibió la noticia que la vacuna de Oxford/AstraZeneca suspendió los ensayos de fase III, debido a la "sospecha de la aparición de un efecto adverso grave" (mas tarde se publicó que se trataba de mielitis transversa, pero aún no está claro si es un efecto vinculado a la vacuna de Oxford).

Investigación en vacunas

Diseño general del proceso de investigación, desde la identificación del problema de salud a la vacunación

Adaptado de: G. Leroux-Roels, et al. Vaccine development. Perspectives in Vaccinology, 2011, vol 1, págs. 115-50.





Figura 5. Laboratorio de AstraZeneca - AAPIM-AGE / DPA

Este efecto se encontró en uno de los voluntarios participantes en el Reino Unido ⁽¹⁰⁾.

2.-CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology. La vacuna se basa en un adenovirus de tipo 5 (Ad5) no replicante. En su estudio de Fase II, para determinar una dosis apropiada de la vacuna candidata para un estudio de eficacia, realizaron un ensayo de aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se realizó en un solo centro en Wuhan, China. Seleccionaron adultos sanos de 18 años o más, que eran VIH negativos y que anteriormente estaban libres de infección por el coronavirus (SARS-CoV-2). Los criterios de valoración principales para la inmunogenicidad fueron los títulos medios geométricos (GMT, *geometric mean titles*) de las respuestas de anticuerpos ELISA específicos al dominio de unión al receptor (RBD, receptor binding domain) y las respuestas de anticuerpos neutralizantes en el día 28. El criterio de valoración principal para la evaluación de la seguridad fue la incidencia de reacciones adversas dentro de los 14 días ⁽¹⁰⁾.

Participaron 508 personas (50 % hombres; edad promedio 39,7 años) y fueron asignados al azar

para recibir la vacuna, en dos diferentes dosis virales (1×10^{11} y 5×10^{10} partículas). Los anticuerpos ELISA específicos de RBD alcanzaron altos valores, con tasas de seroconversión del 96 % con la primera dosis (1×10^{11} , partículas virales) y 97 % con la segunda (5×10^{10} partículas virales), el día 28. Ambas dosis de la vacuna indujeron respuestas de anticuerpos neutralizantes significativas al SARS-CoV-2 vivo. Se observaron respuestas específicas del ensayo de inmunospot ligado a enzima de interferón y después de la vacunación en 227 de 253 y 113 de 129 participantes para cada una de las dosis probadas. Las reacciones adversas fueron informadas por el 72 % (de 253) y el 74 % (de 129) participantes en los grupos de cada dosis, respectivamente. Las reacciones adversas severas fueron informadas por 24 (9 %) participantes en el grupo de la primera dosis y un participante (1 %) en el grupo de la segunda dosis. No se documentaron reacciones adversas graves.

En conclusión, de este estudio de fase II, determinaron que la vacuna de CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology que utiliza un vector de Ad5 a la dosis de 5×10^{10} partículas virales es segura e indujo respuestas inmunes significativas en la mayoría de los receptores



Figura 6: Un miembro del personal trabaja en una planta de producción de vacunas del Grupo Farmacéutico Nacional de China (Sinopharm) en Beijing, capital de China, el 10 de abril de 2020.

después de una sola inmunización ⁽¹⁰⁾.

3.- Gamaleya Research Institute. Desarrollaron una vacuna heteróloga que consta de dos componentes, un vector de adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y un vector de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5). Estos vectores son portadores del gen del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que expresa la glicoproteína de espiga (rAd26-S y rAd5-S) ⁽¹⁰⁾. Utilizan dos adenovirus diferentes para tratar de evitar, que el organismo produzca inmunidad frente al vector y pueda neutralizar la vacuna. Recientemente publicaron los resultados obtenidos en la fase II, en la prestigiosa revista Lancet ⁽¹¹⁾.

El ensayo de la fase I/II fueron abiertos, no aleatorios y realizados en dos hospitales rusos. Los voluntarios fueron adultos sanos (hombres y mujeres) entre 18 y 60 años, en dos tipos de estudio, una vacuna preservada por liofilización y otra congelada. En la fase I de cada estudio, administraron por vía intramuscular el día 0, una dosis de rAd26-S y a los 21 días, una dosis

de rAd5-S. Evaluaron la seguridad de los dos componentes durante 28 días. Según sus resultados: "el antígeno produjo inmunidad humoral específica (anticuerpos específicos del SARS-CoV-2 medidos por ELISA los días 0, 14, 21, 28 y 42). Encontraron una tasa de seroconversión, del 100%. La seguridad fue medida por el número de participantes que presentaron eventos adversos monitoreados durante todo el estudio. La inmunidad celular específica de antígeno (respuestas de células T, medida por la proliferación de CD4 y CD8, midieron igualmente la concentración de interferón- γ) y el cambio en los anticuerpos neutralizantes (detectado con un ensayo de neutralización del SARS-CoV-2)" ⁽¹¹⁾.

Los eventos adversos más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección (44 [58 %]), hipertermia (38 [50 %]), dolor de cabeza (32 [42 %]), astenia (21 [28 %]) y dolor muscular y articular. (18 [24 %]). La mayoría de los eventos adversos fueron leves y no se detectaron eventos adversos graves" ⁽¹¹⁾.

4.-Sinovac Biotech. La vacuna denominada CoronaVac, utiliza también una versión inactivada del virus. Este grupo se asoció con el Instituto Butantan en Brasil, para realizar una prueba de fase III. Los resultados del ensayo clínico de fase II publicado en junio muestran que la vacuna indujo anticuerpos para neutralizar el virus después de 14 días, en el 90 % de las personas que la recibieron ⁽⁹⁾. No se han informado efectos secundarios graves en los ensayos de fase I o II. Sinovac Biotech, con sede en Beijing, publicó que desarrollará la vacuna para uso mundial ⁽⁹⁾.

5.-Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm. Esta vacuna se basa en una versión inactivada del virus. A mediados de julio, se inició un ensayo clínico de fase III en los Emiratos Árabes Unidos. En este ensayo se utilizarán dos formas de la vacuna y se aplicarán a 15.000 voluntarios, entre 18 y 60 años, durante 3 a 6 meses. La vacuna, del Instituto de Investigación de Productos Biológicos de Sinopharm Wuhan en China, se probó previamente en 1.120 personas de 18 a 59 años en ensayos clínicos de fase I / II, y produjo una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes del 97,6 % al 100 %, según el momento y dosificación de las inyecciones ⁽⁹⁾.

6. - Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm. El Instituto de Productos Biológicos de Beijing, que forma parte del Grupo Nacional de Biotecnología de China, desarrolló una vacuna inactiva contra el SARS-CoV-2 está diseñada para desencadenar la respuesta inmunitaria de un individuo, al igual que la vacuna del Instituto de Wuhan, ya está también participando en ensayos de fase III (**Figura 6**).

7.- La Vacuna de Moderna. Esta vacuna tiene como principio activo un mRNA-1273, el cual contiene las instrucciones para la producción de las proteínas de las espigas que son claves para que el virus logre ingresar a la célula. Al inyectarse en un individuo, las células producirán las proteínas de las espigas y actúan como si las células hubiesen sido infectadas por el coronavirus real, lo que permite que las células inmunitarias tengan el chance de desarrollar inmunidad.

Moderna se ha asociado con los Institutos Nacionales de Salud, de estados Unidos (INH), e



Figura 6. Aplicación de la vacuna Sputnik V, Fase II. <https://www.lanacion.com.py/tendencias/2020/09/04/sputnik-v-resultados-alentadores-de-vacuna-rusa-en-estudio-preliminar/>

inició el ensayo de fase III de su vacuna el 27 de julio, esperando inscribir a 30.000 voluntarios adultos. A principios de julio, Moderna anunció que todas las personas que recibieron su vacuna, mRNA-1273, desarrollaron una respuesta inmune al virus, Sin embargo, informaron que se producían algunos efectos secundarios en las 45 personas en el estudio de fase I, pero nada significativo ⁽⁹⁾.

7.-BioNtech, Pfizer y Fosun Pharma. Estas empresas tienen en prueba cuatro vacunas, basadas en ARN mensajero en diferentes combinaciones. Cada una con antígenos específicos (para producir anticuerpos). Llamada BNT162b2, la vacuna se está probando en ensayos de fase II / III que se lanzaron el 27 de julio en los EE. UU. Se espera que incluya hasta 30,000 participantes de entre 18 y 85 años en aproximadamente 120 sitios en todo el mundo.

Los resultados del estudio de fase I / II en curso de la forma BNT162b, mostraron que la vacuna "provocó una respuesta inmune sólida" en todos los adultos evaluados que la recibieron. El estudio

probó tres dosis diferentes frente a un placebo. Los que recibieron las dosis más bajas de las 3 dosis, recibieron una segunda inyección el día 21. La dosis media y la dosis más alta produjeron aproximadamente la misma respuesta inmune. Los individuos que recibieron las dosis más altas, presentaron efectos secundarios, de leves a moderados, tales como fatiga, dolor de cabeza, fiebre, problemas para dormir y dolor en el lugar de la inyección ⁽⁹⁾.

El gobierno de los EE. UU. Realizó un "pedido inicial de 100 millones de dosis, pagó 1.95 mil millones de dólares y puede adquirir hasta 500 millones de dosis adicionales" ⁽⁹⁾. Lo que demuestra que se quieren asegurar de tener disponibilidad de la vacuna tan pronto termine los ensayos y sea sometida a registro.

Esto sin duda demuestra las ventajas que tendrán los países ricos sobre los países pobres, es por ello que las alianzas que se puedan hacer durante este proceso de fase II o III de las vacunas, los países

pobres, será una manera de garantizar vacunas a su población. A pesar del proyecto COVAX, que está desarrollando la OMS y que es apoyado por muchos países pobres, pero no por los Estados Unidos y otros países del primer mundo, no está garantizada que se alcance al menos una distribución más equitativa, de la vacuna contra la COVID-19 a nivel mundial.

¿Es realmente segura la vacuna rusa, Sputnik?

La vacuna rusa producida por el Instituto Gamaleya, fue denominada por los rusos Sputnik-V, para recordar al primer satélite soviético y primero del mundo, que la URSS logró poner en órbita en el espacio, en una de sus mayores victorias en la carrera tecnológica con Estados Unidos durante la Guerra Fría. Igualmente, esta vez sorprendieron al Mundo al anunciar el 11 de agosto el registro de su vacuna, la primera en el mundo, lo cual fue muy controversial y produjo un revuelo Mundial.

Se acusaba a los rusos de haberse precipitado en registrar una vacuna cuando aún no se sabía los resultados de la fase I y II y menos aún no había iniciado la fase III. Mientras, si se declaraba de los avances de las otras vacunas, como la de Astra seneca/Oxford o Moderna.

La prensa mundial y las grandes cadenas de noticias internacionales, hablaban del apresuramiento del presidente Putin y de los riesgos de esta vacuna. Centrándose, entonces en enfocar la polémica en política y no por controversia científica.

Por lo presentado en la revista Lancet ⁽¹¹⁾, la vacuna heteróloga basada en vectores rAd26 y rAd5 en esta fase II, de ensayo clínico, demostró un buen perfil de seguridad e indujo una fuerte respuesta inmunitaria humoral y celular. Se necesita más investigación sobre la efectividad de esta vacuna para la prevención de COVID-19 (Estudios de fase III). Si, bien no podemos asegurar, por completo la seguridad de la misma, al menos va muy bien encaminada para iniciar la próxima fase (**Figura 6**).

¿Por qué registraron los rusos esta vacuna primero que todo el mundo?

Ya hemos descrito cómo se instauró en el ámbito internacional y nacional, la rigurosa normativa para registrar medicamentos, vacunas y en general productos biológicos de uso y consumo

humano. Conocemos lo que se maneja en el lado occidental del mundo y en Europa. Pero existen otras instituciones de la cual poco se conoce, tal es el caso de la legislación rusa y de la China, sus instituciones de investigación, a sí como su experiencia en virología, inmunología y el desarrollo y producción de vacunas, aunado a su alto desarrollo tecnológico.

Considerando la tecnología Rusa, para hacer algo de historia, en 1892, el científico ruso Dmítri Ivanovski, fue el padre de la Virología, con sus observaciones en las hojas del tabaco, aunque todavía faltaba casi medio siglo para que el primer virus pudiera verse a través de un microscopio. Desde entonces, Rusia ha sido uno de los líderes mundiales en virología e investigación de vacunas, dando decenas de científicos talentosos como el investigador Nikolái Gamaleya ⁽¹²⁾.

Pero ¿cómo logra Rusia desarrollar su Sputnik V, tan rápidamente? El secreto detrás de esta velocidad en el desarrollo y registro de la vacuna según Kirill Dmítriev ⁽¹⁴⁾ (del Fondo Ruso de Inversión Directa, RDIF), esta es la experiencia de Rusia en la investigación de vacunas. “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, como vectores o vehículos, que pueden engendrar un material genético de otro virus en una célula”. La metodología consiste en extraer el gen encargado de producir la proteína del adenovirus, que causa la infección, y luego insertar un gen que codifica una proteína de otro virus. Este inserto, no es una parte peligrosa de un virus y es seguro para el organismo, de esta forma contribuye a activar el sistema inmunológico, produciendo anticuerpos protectores contra la infección ⁽¹⁴⁾.

Desde el Inicio de la pandemia, los investigadores rusos pensaron que era mejor usar esta metodología, para desarrollar una vacuna y así extrajeron el gen codificador de la espiga, del SARS-CoV-2 lo implantaron, en un vector de adenovirus para introducirlo en una célula humana. Estudios más recientes indican, que se necesitan dos inyecciones de esta vacuna para

crear una inmunidad duradera. Desde 2015, los investigadores rusos han estado trabajando en un enfoque de dos vectores, de ahí la idea de utilizar Ad5 y Ad26, en la vacuna contra el COVID-19. De esta forma se “engaña” al organismo, que ha desarrollado inmunidad contra el primer tipo de vector, y potencian el efecto de la vacuna con la segunda inyección al utilizar un vector diferente.

El Centro Gamaleya usó vectores adenovirales para desarrollar vacunas contra la influenza y contra el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Ambas vacunas se encuentran actualmente en etapas avanzadas de ensayos clínicos.

La Universidad de Oxford, también está usando adenovirus para el desarrollo de su vacuna, pero este virus proviene de un mono y no ha sido empleado en ninguna vacuna aprobada hasta ahora; a diferencia de los adenovirus humanos empleados en la vacuna Rusa. La compañía estadounidense Johnson & Johnson está usando el adenovirus Ad26 y la china CanSino, el adenovirus Ad5, los mismos vectores que el Centro Gamaleya está usando, con dominio de la tecnología de dos vectores ⁽¹⁴⁾.

Toda la campaña realizada para crear escepticismo entre los medios de comunicación y los políticos internacionales ha surgido justo cuando Rusia anunció sus planes para la producción masiva de la vacuna contra el COVID-19. Los rusos consideran este escepticismo como un intento de socavar sus esfuerzos para desarrollar una vacuna que funcione, que detenga la pandemia y ayude a



Referencias:

1. OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Actualizado 3 de septiembre 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
2. Wax, Paul M. Portal Regional da

Figura 7: La población venezolana tiene enormes expectativas sobre la primera vacuna contra coronavirus que vendrá de Rusia. Es responsabilidad del gobierno de informar, orientar y comunicar y el ciudadano de leer e informarse sobre la misma.

reabrir la economía mundial ⁽¹⁴⁾.

No es la primera vez que Rusia se enfrenta a la desconfianza internacional, “durante los años 50, las madres japonesas, cuyos hijos morían de polio, manifestaron en contra el Gobierno que había prohibido las importaciones de la vacuna soviética contra la poliomielitis. Las madres lograron su objetivo y se levantó la prohibición y se salvaron las vidas de más de 20 millones de niños japoneses” ⁽¹⁴⁾. Dmítriev, resalta que tal vez, gracias a esta asociación en la lucha contra el COVID-19, “se puedan revisar y abandonar las restricciones por motivos políticos en las relaciones internacionales, que se han vuelto obsoletas y representan un obstáculo a los esfuerzos coordinados para hacer frente a los desafíos mundiales”.

Estas aclaratorias, históricas y los resultados de los ensayos de fase clínica II de la Vacuna rusa, nos permite reflexionar si estamos o no frente a una vacuna segura y prometedora para ayudarnos a enfrentar esta terrible pandemia. La república Bolivariana de Venezuela estaría lista para participar en los ensayos clínicos de la vacuna rusa contra la Covid-19, según lo ha dicho el presidente de la República Nicolás Maduro (**Figura 7**).

La página Sputnik News muestra la noticia que “El Gobierno de Venezuela inició los trámites con Rusia para producir en ese país la vacuna Sputnik V contra la COVID-19... Esto genera expectativas y esperanzas, al sentir que la cura del temido virus está cada día más cerca”.

BVS (Biblioteca virtual in saude). Revisado: Agosto 2020. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/pah-21121>

3. Antonio García García. Instituto Fundación Teófilo Hernando. El elixir de Sulfanilamida. Revisado Agosto 2020. <http://www.ifth.es/el-elixir-de-sulfanilamida/>

4. Cardona, R y Polanco M. 2005. Revista del INHRR. V.36.N1. Registro y Control de los Medicamentos en Venezuela*. Una visión histórica http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772005000100007

5. Carlos F. Gatti. 2018. La tragedia de la Talidomida. Medicina Cutánea. Medigrafic.com. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2018/mc183r.pdf>

6. Alexandra Hernández C, Suraima Rodríguez S, Zenia Monsalve B, Ana Agatón. Diez Años de La Regulación Sanitaria de Los Productos de Uso y Consumo Humano en El Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” (2008-2018). Rev. Inst. Nac. Hig. “Rafael Rangel”, 2018; 49(1): http://www.inhrr.gob.ve/portal_2020/doc/revista80aniversarioINHRR.pdf

7. Maldita ciencia. ES. Estas son las fases de investigación por las que tiene que pasar una nueva vacuna antes de ser aprobada. Agosto de 2020. <https://maldita.es/malditaciencia/2020/08/28/fases-nueva-vacuna-medicamento/>

8. Xataka. Medicina y Salud. Agosto 2020. <https://www.xataka.com/medicina-y-salud/que-no-pesima-idea-saltarse-fase-iii-vacuna-coronavirus-como-se-detectan-efectos-secundarios>

9. Kathleen Doheny. Covid-19 Vaccine Latest updates. WebMD. Agosto 21 2020. <https://www.webmd.com/lung/news/20200610/covid-19-latest-updates>.

10. Feng-Cai Zhu y col. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. 2020. Lancet 339. 15 de Agosto. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31605-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext)

11. Lougunof, D. y col. 2020. Sep. 4. “Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomized phase 1/2 studies from Russia”. Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31866-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31866-3/fulltext).

12. The New York Times. Andrew E. Kramer. 2020. Estudios soviéticos de hace décadas sugieren una posible estrategia contra el coronavirus. Actualizado 30 de junio. <https://www.nytimes.com/es/2020/06/27/espanol/mundo/vacuna-coronavirus-rusia-polio.html>

13. Megalabs. 2020. Rusia desarrolla y aprueba la primera vacuna contra SARSCoV2. <https://megalabs.global/rusia-desarrolla-y-aprueba-la-primera-vacuna-contra-sarscov2/>

14. Página 12. Kirill Dmítriev. 2020. La guerra de las vacunas La vacuna rusa contra el Coronavirus: la nota que cuenta su historia y “se prohibió” en Occidente. <https://www.pagina12.com.ar/284645-la-vacuna-rusa-contra-el-coronavirus-la-nota-que-cuenta-su-h>