

#EstáEnTusManos

COMUNICADO 26

¿Cuándo tendremos vacuna contra la COVID?

Parte 2

A finales de mayo hicimos un recuento de lo que se sabía sobre vacunas contra la COVID-19 y publicamos un resumen de cuáles parecían más prometedoras en ese momento. Consideramos que, dados los últimos avances, es hora de hacer una segunda parte.

Existen más de 150 candidatos a vacuna contra la COVID-19 en diferentes estadios del proceso de investigación. Analizaremos las cinco que, según la tabla de avances, están liderando el proceso y que actualmente se encuentran en fase III de investigación, describiremos cómo y cuánto tiempo dura esta fase y los resultados que obtuvieron sobre la seguridad en humanos y la inducción de inmunidad durante la fase I.

Las fases necesarias para la aprobación de vacunas



Los cinco reportes que analizamos son sobre las vacunas BNT162 de Pfizer y BioNTech, mRNA-1273 de Moderna, ChAdOx1 de Oxford y AstraZeneca, CoronaVac de Sinovac y The Crown de Sinopharm. De las tres primeras se han presentado resultados en publicaciones de revistas científicas. Para la de Pfizer hicieron un estudio en el que combinaron aspectos de las fases I y II y ahora está en fases II a III.

No hablaremos de la vacuna que está en desarrollo en Rusia porque no existen datos suficientes (datos abiertos ni publicaciones científicas) con base en los cuales podamos analizar qué tan prometedoras son en cuanto a eficacia y seguridad. Casi todo lo que se sabe se encuentra en este enlace, en el que se menciona que fue ensayada en dos tipos de primates y que las fases I y II fueron concluidas en agosto del 2020, pero no hacen públicos los datos de los estudios.

¿Qué tan prometedoras fueron los resultados de estas vacunas en las fases I y II?

Las preguntas más importantes en estas primeras fases son: ¿la vacuna es segura?, ¿la vacuna induce respuesta inmune?, ¿hay eventos adversos serios?, y ¿hay relación entre la dosis y

los efectos secundarios? En estas etapas iniciales de la investigación se define la dosis que va a ser usada, se mide que esta induzca una respuesta inmune suficiente y que no se presenten efectos secundarios marcados. Esto se compara con el grupo de control, que recibe un placebo, el mismo vehículo (adyuvante) en el que se administra la molécula o vacuna.

Tres de estas cuatro preguntas se refieren al estudio de la seguridad de la vacuna (que no sea tóxica en los individuos vacunados) y a conocer los “eventos adversos”. Un evento adverso es definido por la OMS como una lesión o daño derivado de una intervención médica relacionada con un fármaco. Estos se categorizan como leves, moderados, severos y graves, y están clasificados en grados uno a cuatro; la calificación de cuatro se les da a los eventos adversos que pueden ser asociados con el fallecimiento.

Seguimos entonces con el análisis de los tres candidatos a vacuna sobre los que encontramos artículos que describen los resultados de las etapas iniciales. El primero es la vacuna BNT162 de Pfizer y BioNtech, que contiene un ARN mensajero que produce la proteína S del virus. En este estudio describen que usaron dos dosis con tres concentraciones diferentes. Las reacciones adversas fueron entre leves y moderadas (las moderadas son aquellas que se consideran claramente molestas e intolerables, impiden el desarrollo normal de las actividades de la persona por un día o más) y en general fueron localizadas en el sitio de la inyección. Los resultados inmunológicos mostraron que las personas vacunadas produjeron anticuerpos específicos de la proteína S, cuyos niveles fueron más altos que los de individuos infectados y recuperados, de quienes se obtuvo el plasma convaleciente usado como referencia. Sorprende un poco que solo se hayan medido anticuerpos y no la reacción de células T, que se sabe son importantes para la inmunidad a la COVID-19 y que en pacientes recuperados reaccionan —entre otras— frente a la proteína S del SARS-CoV2. Consideramos que esta ausencia, sumada a los efectos adversos y a que no incluyeron individuos mayores de 60 años son las principales limitaciones del estudio.

La segunda vacuna que analizamos es la mRNA-1273 de Moderna. Esta también produce la proteína S del virus y los resultados de sus primeras fases ya aparecieron publicadas en el *New England Journal of Medicine*. La población del estudio es joven y los efectos adversos (leves y moderados) aumentan con la segunda dosis. La producción de anticuerpos contra el SARS-Cov-2 tiene valores similares a los del plasma de personas convalecientes, usado de nuevo como referencia. Este estudio sí analizó la respuesta de las células T, midiendo los niveles de citocinas que producen estas células como respuesta inmune frente a alguno de los componentes del

virus. Solo encontraron respuesta de las células CD4+ y los resultados en este aspecto no fueron muy marcados, especialmente del interferón gamma (citocina considerada importante en el control del virus), que presentó un porcentaje de respuesta muy bajo.

El tercer artículo que revisamos fue este, publicado en la revista *The Lancet*, que describe las fases iniciales de la vacuna ChAdOx1 de Oxford y AstraZeneca, un vector viral atenuado con genes para la proteína S. Los efectos adversos con la primera dosis fueron similares a los de los dos ensayos anteriores (leves y moderados), aunque disminuyeron significativamente con la segunda dosis. A un grupo de pacientes le administraron la vacuna con acetaminofén, lo que ayudó a disminuir un poco los efectos adversos. La respuesta de anticuerpos específicos fue superior a los medidos en el plasma de pacientes convalecientes. También evaluaron la respuesta en las células de sangre mediante el análisis de producción de interferón gamma (por una técnica diferente a la anterior); esta fue muy superior a la del placebo y se consolidó con la segunda dosis.

Estos tres estudios realizaron pruebas de neutralización del virus *in vitro*, lo que de cierta manera predice la capacidad de la vacuna para generar los posibles mecanismos de defensa. Sin embargo, las técnicas para medir anticuerpos, la forma de reporte de los anticuerpos específicos y la forma de evaluar la actividad celular no permiten comparación más específica entre los estudios.

Sobre las otras dos vacunas que están en fase III según la tabla de avances (CoronaVac y The Crown) no encontramos estudios con resultados de las fases iniciales. Hay noticias en las que anunciaron que las fases I y II concluyeron exitosamente, pero no encontramos un artículo o preimpreso en el que describieran resultados que pudiéramos analizar. En resumen, aunque todas las vacunas fueron suficientemente exitosas como para pasar a la fase III, la vacuna de Oxford-AstraZeneca parece tener los resultados más sólidos en las primeras fases.

¿Qué sigue ahora?

Las cinco vacunas entran en fase II (o en fase II/III en el caso de la de Pfizer). Según el *New York Times*, Pfizer iniciará vacunación con 30.000 personas en Estados Unidos, Brasil, Argentina y Alemania; este laboratorio anunció que el estudio será cuádruple ciego, con resultados preliminares en abril del 2021 y estiman finalizarlo hacia el cierre del 2022. ¿Qué significa que los estudios serán cuádruple ciego? Quiere decir que los voluntarios vacunados, los investigadores y los analistas de datos clínicos y de laboratorio no sabrán si está viendo los datos de la vacuna o del placebo.

El artículo anterior también menciona que Moderna iniciará el estudio de fase III con 30.000 participantes en Estados Unidos y será está pensado para terminar en octubre del 2022. Oxford-AstraZeneca por su parte anuncia un estudio con 10.260 participantes, que se completará en agosto del 2021, aunque quieren completar 50.000 participantes. Por ahora iniciarán los estudios en Reino Unido, Estados Unidos, Sudáfrica y Brasil. Sinovac iniciará ensayos de fase III para

CoronaVac en Indonesia y Brasil, con casi nueve mil participantes y planean tener resultados para octubre del 2021. Anuncian además que, de ser exitosa, compartirán la vacuna con el mundo. De la vacuna de Sinopharm solo encontramos que iniciará estudios con miles de voluntarios en Abu Dabi y esperan resultados para finales del 2021.

Los estudios que analizamos planean tener resultados hacia mediados o finales del 2021, e incluso algunos hasta finales del 2022. Aunque es posible que tengan resultados preliminares que permitan que la aprobación avance más rápido, no es claro qué tan pronto se puedan tener resultados de estudios en la población general, que hasta ahora están comenzando. También hay que recordar, como mencionamos en la Parte 1, que históricamente algunos estudios de vacunas no dan los resultados de protección esperados precisamente en fase III. Esta página del CDC describe los pasos y resultados necesarios para tener una vacuna aprobada.

Y aun si estos estudios resultan exitosos, quedan muchos interrogantes. No sabemos qué tan efectiva va a ser cada vacuna, ni cuál es la duración de la inmunidad que se genere (cada cuánto y cuántas dosis se deben poner para no perder la inmunidad). Este punto es especialmente inquietante con las vacunas de Moderna y Pfizer, pues la inmunidad celular generada parece pobre. También hay incertidumbre sobre las diferentes reacciones que pueden ocurrir dependiendo de la edad de quienes se vacunen: en todos los resultados preliminares faltan estudios para mayores de 65 años (la población más vulnerable), menores de 18 años y mujeres embarazadas. Las cosas avanzan bien y bastante rápido, pero todavía hay mucha incertidumbre y falta mucho camino por recorrer.

Autores

Chequeo COVID-Colombia¹

¹ Somos un grupo de profesores preocupados por las noticias en medios y redes sociales que circulan en Colombia acerca del coronavirus. Este espacio pretende explicar la solidez científica y el alcance a nuestro contexto con los estudios que sustentan algunas de los temas más importantes sobre Covid-19 que se difunden en nuestro país. Dejando de lado temas médicos especializados (como protocolos o intervenciones), el objetivo es hacer una mirada crítica a las noticias que le llegan a los ciudadanos, basados en nuestra experiencia desde las distintas disciplinas que abarca nuestra labor como investigadores y profesores.