

Marzo de 2021

COVID 19: Lo que muestra la evidencia científica.

Estado actual de la relación beneficio/riesgo de las vacunas disponibles en Colombia.

Juan Manuel Toro Escobar

MD, MSc, FACP. • Decano de Medicina, Universidad EIA

A finales de 2019 el virus SARS-COV2 inició su diseminación desde China y en marzo de 2020 fue declarado pandemia. Pero meses después se tenían varias vacunas disponibles como la mejor esperanza para controlar esta amenaza, lo que, sin duda, es un gran logro científico, aunque conlleva un grado importante de incertidumbre. Vale la pena recordar que la viruela causó pandemias catastróficas en los siglos II y XIV; y que solo en el siglo XX se logró dominar este agente infeccioso con la aplicación global de una vacuna.

La Medicina Basada en Evidencias (MBE) combina tres pilares para la toma de decisiones: la experiencia del médico, los resultados de una buena investigación clínica, y los valores y preferencias de los pacientes. La gran velocidad con la que se han desarrollado las vacunas contra el COVID 19 -denominada "warp" por la serie de televisión "Viaje a las Estrellas"-, representa una alteración en el paradigma científico. Las vacunas han sido aprobadas por organizaciones que regulan los medicamentos en los diferentes países (la Organización Mundial de la Salud – OMS –, la Administración de Medicamentos y Alimentos – FDA – en Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos – EMA – y el INVIMA en Colombia, entre otras), sin contar con la evidencia apropiada derivada de los Ensayos Clínicos Controlados con Placebo (ECCP) que tuvieran una muestra significativa de pacientes con los desenlaces¹ adecuados y un tiempo suficiente de seguimiento. Es decir, el segundo pilar de la MBE solo se cumple parcialmente, lo que produce incerti-



dumbre y ansiedad en los médicos al tener que decidir si recomiendan la vacuna; y en los pacientes, al decidir si se vacunan.

La eficacia o beneficio de la vacuna se define como la capacidad para reducir uno o varios desenlaces, que pueden ser los casos de COVID 19 sintomáticos; la severidad, medida como casos que requieren hospitalización o Unidad de Cuidado Intensivo (UCI); o desenlaces poblacionales en la reducción de casos reportados. El riesgo se establece como los efectos adversos que pueden ser atribuidos a la vacuna y que ocurren con mayor frecuencia que en el grupo que recibe un placebo. Esta información se obtiene de los ECCP de cada una de las vacunas y de la relación entre estos desenlaces; el beneficio y el riesgo, los compara y da argumentos para tomar una decisión. Los ECCP se clasifican en fase I, II o III dependiendo de su complejidad y metodología; los de fase III son los de mayor valor en la evidencia por el número de pacientes, el mayor tiempo de seguimiento y una metodología más estricta de investigación que permite disminuir los sesgos y errores en los resultados.

Colombia tiene contratos directos e indirectos para adquirir vacunas de cinco laboratorios: Pfizer, Astra Zeneca, Moderna, Janssen y Sinovac, las cuales tienen mecanismos diferentes para generar una respuesta inmune y niveles distintos en la evolución de sus ensayos clínicos, que conviene conocer y se describen a continuación.

Las vacunas de Pfizer y Moderna utilizan un mecanismo nunca antes empleado para vacunas. Se inyecta un ácido nucleico RNA, que hace que las células del huésped produzcan esta proteína nueva y extraña que su sistema inmune reconoce como tal y desarrolla una respuesta inmune (defensas) que puede proteger del virus en caso de contagiarse; como el RNA es una molécula muy inestable, estas vacunas requieren mantenerse a temperaturas de ultracongelación. La mejor evidencia disponible sobre estas vacunas proviene del análisis de los datos a mitad de camino de los ECCP fase III, llamados análisis interinos; en general, éstos suelen sobreestimar la eficacia, carecen del suficiente tiempo de seguimiento para evaluar efectos adversos poco frecuentes, o de presentación tardía, y para valorar cuánto dura el efecto protector de la vacuna.

Los laboratorios Janssen y Astra Zeneca (este último en asocio con la Universidad de Oxford) se valen de un recurso ya usado habitualmente en la producción de vacunas. Utilizan un virus inocuo al ser humano (vector) que ingresa a las células del huésped cargando un trozo de ácido nucleico DNA del SARS COV2 que desencadena la producción de inmunidad; el problema es que, si el huésped tiene defensas previamente adquiridas contra el virus vector, puede reducir la efectividad de la vacuna. Igualmente, la mejor evidencia actual sobre estas vacunas proviene del análisis interino de ECCP fase III.



Finalmente, la vacuna de Sinovac (de origen chino) utiliza partículas de SARS COV2 inactivadas para que sean inocuas al huésped. Esta vacuna solo ha sido probada en ECCP fase II; los estudios fase III están en curso y aún no tienen análisis interinos.

En general, la eficacia de estas vacunas para prevenir cualquier grado de severidad de infección por COVID 19 se estima entre el 70% y el 95%; no obstante, cuando se trata de evitar infecciones graves que requieran ingreso a UCI u ocasionen la muerte, la eficacia es cercana al 99%. Los efectos adversos leves, como molestia en el sitio de inyección y fiebre o malestar por unos días luego de la aplicación, son comunes a todo tipo de vacunas, incluso con los placebos.

Los eventos adversos graves son las reacciones alérgicas severas y la respuesta exagerada dependiente de anticuerpos. La anafilaxia es una reacción alérgica severa que afecta varios sistemas del organismo y requiere que se diagnostique y maneje rápidamente, pero es tratable y no deja secuelas, lo cual ocurre con las vacunas con RNA; su frecuencia es de un caso por 100.000 dosis aplicadas que, aunque es poco frecuente, es diez veces más que con otras vacunas, que suele ser de 1 caso en un millón. La respuesta exagerada dependiente de anticuerpos es posible que ocurra, pero aún no se han detectado casos severos; consiste en que en caso de infectarse la persona que ya tiene anticuerpos contra el virus desarrolla una respuesta inflamatoria exagerada. Los eventos adversos poco frecuentes y los de presentación tardía, de existir, podrían no ser aún visibles por el número limitado de vacunados y el corto tiempo de seguimiento; por esta razón es fundamental la farmacovigilancia, para que vacunados y personal de la salud reporten obligatoriamente los posibles eventos adversos en los sistemas de información definidos para tal fin.

En epidemiología se utilizan dos indicadores para definir hacia qué lado se inclina la relación beneficio/riesgo: para efectividad, el número necesario de pacientes por tratar -NNT-; y para el riesgo, el número de pacientes por lesionar (harm) -NNH-. En promedio, el NNT de las vacunas para SARS COV2 está alrededor de 100, es decir, que se requiere vacunar a 100 personas para prevenir un caso de COVID; mientras que el NNH para efectos adversos graves pudiera estar cerca de 2.000, es decir, que por cada 2.000 personas vacunadas ocurre un evento adverso grave. **En consecuencia, al comparar estos dos indicadores se puede decir que, con la evidencia existente, se puede concluir que los beneficios para la población son superiores al riesgo.**

A pesar de la anterior conclusión y de que la vacuna es una gran ayuda y constituye nuestra mejor esperanza, no significa, por ahora, que represente el final de la pandemia. Por eso, se debe persistir de manera responsable con los procedimientos de bioseguridad tales como el distanciamiento, el uso de tapabocas y el lavado frecuente de manos.



Referencias

- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416.
- Ramasamy MH, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2020; 396(10267): 1979–1993.
- Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled , phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):181-192.