

## Lo que los científicos saben y no saben sobre la vacuna COVID de Oxford-AstraZeneca

Los resultados que confirman la fuerte protección de la vacuna contra COVID-19 fueron bienvenidos luego de la pausa de la semana pasada en los lanzamientos, pero ahora han surgido nuevas preguntas sobre los datos.

Smriti Mallapaty & Ewen Callaway

Nature, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00785-7>, 24 de marzo, 2021.



El camino se vuelve cada vez más accidentado para una vacuna que, según la mayoría de los investigadores, es segura y eficaz, y tiene un enorme potencial para proteger a grandes franjas de la población mundial. Menos de un día después de que la Universidad de Oxford y la empresa farmacéutica AstraZeneca informaron los primeros resultados positivos del ensayo más grande hasta ahora de su vacuna COVID-19, los funcionarios de una agencia del gobierno de Estados Unidos que supervisa el ensayo cuestionaron las afirmaciones sobre la eficacia de la vacuna.

“El mundo, la especie, dependen de esta vacuna. Esta vacuna es valiosa para 2.500 millones de personas,” dice Eric Topol, médico-científico y director del Scripps Research Translational Institute en La Jolla, California. Las preguntas persistentes sobre el último ensayo son “un verdadero lío,” agrega.

El último desarrollo podría equivaler a “nada más que un tecnicismo”, dice Stephen Griffin, virólogo de la Universidad de Leeds, Reino Unido. Pero este destaca cuestiones relacionadas con la forma en que se comunican los datos de las pruebas a través de comunicados de prensa.

La noticia llega una semana después de que países de Europa detuvieran temporalmente la vacunación para revisar informes de condiciones raras de la coagulación de la sangre en un puñado de personas vacunadas. Desde entonces, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha considerado segura la vacuna y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la sigue recomendando.

En medio de la incertidumbre, Nature analiza todo lo que sabemos y no sabemos sobre la vacuna AstraZeneca.

### **¿Cuál es el papel de la vacuna en la pandemia?**

---

A diferencia de muchas de las vacunas, que son caras y deben almacenarse a temperaturas muy bajas, la vacuna Oxford-AstraZeneca se puede guardar en un refrigerador común y cuesta unos pocos dólares por dosis. Y, debido a que se espera que se produzca a gran escala, podría desempeñar un papel fundamental para sofocar la pandemia.

Por el momento, “en muchos países, especialmente en el continente africano, la vacuna AstraZeneca es la única que estará disponible en cantidades sustanciales”, dice Shabir Madhi, vacunólogo de la Universidad de Witwatersrand en Johannesburgo, Sudáfrica.

La vacuna ha recibido la aprobación regulatoria en más de 100 países y debe usarse con confianza, dijo el lunes Kristine Macartney, directora del Centro Nacional de Investigación y Vigilancia de Inmunizaciones de Australia en Sydney. Pero aún no ha sido aprobada en Estados Unidos.

Se han administrado más de 20 millones de dosis en países de la UE y el Reino Unido, al igual que otros 27 millones en India de una versión de la vacuna conocida como Covishield. La vacuna también se está distribuyendo a través del programa COVAX a decenas de países de ingresos bajos y medianos; AstraZeneca ha comprometido 170 millones de dosis para COVAX y planea producir en general 3 mil millones de dosis para fines de 2021.

### **¿Qué tan efectiva es la vacuna?**

---

El 22 de marzo, la compañía dijo en un comunicado de prensa que un análisis preliminar había encontrado, que dos dosis, tenían un 79% de efectividad para prevenir el COVID-19 en un ensayo de 32.449 adultos en Estados Unidos, Perú y Chile. Ningún participante que recibió la vacuna fue hospitalizado o murió, a pesar de que el 60% tenía condiciones preexistentes asociadas con un mayor riesgo de enfermedad grave, como diabetes u obesidad. Solo se informaron 141 casos de COVID-19 en general, aunque aún no se ha revelado el desglose de los que recibieron la vacuna y los que no.

Al día siguiente, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (NIAID) dijo que una junta independiente de monitoreo de seguridad de datos (DSMB), que supervisaba el ensayo, tenía preocupaciones de que AstraZeneca podría haber presentado “información desactualizada,” y que proporcionaba una visión incompleta de la eficacia de la vacuna. En una carta obtenida por The Washington Post, la DSMB le dijo al NIAID que había instado a la empresa a comunicar una eficacia del 69% al 74%, basándose en datos más actuales.

En una declaración posterior, AstraZeneca dijo que su cifra de eficacia del 79% se había basado en un análisis intermedio de los primeros datos hasta el 17 de febrero, y que aún no ha publicado los resultados finales del ensayo. Esos resultados, agregó la compañía, serían "consistentes con el análisis intermedio".

Topol dice que espera que el porcentaje de eficacia final del ensayo se mida entre los 60 y los 70. Esto estaría en línea con ensayos previos realizados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica, que involucraron a más de 20.000 participantes, que informaron eficacias que oscilan entre el 60 y el 70%. Pero estos se basaron en resultados combinados de múltiples ensayos con diferentes regímenes de dosificación, estudios que la EMA describió como "subóptimos".

Se habían hecho "muchas afirmaciones sobre datos relativamente débiles", dice Hilda Bastian, científica independiente que estudia la medicina basada en la evidencia en Victoria, Australia, pero el ensayo detrás de las últimas estimaciones de eficacia debería producir datos mucho más sólidos. Aunque es imposible comparar directamente, la cifra general se acerca al 66% de eficacia de la vacuna COVID-19 de Johnson & Johnson, pero es más baja que las cifras de las vacunas fabricadas por Pfizer y Moderna, las cuales tienen una eficacia superior al 90%.

Hasta ahora, no ha habido evidencia de diferencias en eficacia y seguridad en personas de diferentes etnias. El último anuncio indicó que el 22% de los participantes del ensayo eran hispanos, el 8% eran negros y el 4% eran nativos americanos.

### **¿Qué tan segura es la vacuna?**

---

Esta pregunta cobró gran importancia durante la última semana en Europa, cuando más de 20 países detuvieron la vacunación después de informes dispersos de condiciones raras de coagulación de la sangre, principalmente en mujeres de 55 años o menos. Esto fue a pesar de que la vacuna ha sido aprobada y distribuida a millones en el Reino Unido, y la OMS continúa recomendando su uso, diciendo que los beneficios superan los riesgos.

Un comité de expertos de la EMA dijo el 18 de marzo que la vacuna era segura y no estaba asociada con un mayor riesgo de coagulación sanguínea en general, pero no podía descartar un vínculo con dos condiciones de coagulación muy raras y graves, una de las cuales afecta los vasos sanguíneos que drenan el cerebro. Sugirió que estos riesgos potenciales se indicaran en el empaque del producto.

Con la publicación de los datos provisionales del ensayo, AstraZeneca también dijo que no había identificado ningún problema de seguridad y no había encontrado casos de ese trastorno específico, que se llama trombosis del seno venoso cerebral. "Espero que estos datos sean tranquilizadores," dice Ann Falsey, médica especializada en enfermedades infecciosas de la Universidad de Rochester, en Nueva York, que codirigió el ensayo. Pero otros investigadores advierten que la condición podría ser demasiado rara, apareciendo en una o dos personas de un millón, para aparecer en un ensayo en decenas de miles.

En un trabajo inédito, científicos de Noruega y Alemania han informado de un posible mecanismo por el cual la vacuna podría haber causado estas condiciones raras de coagulación de la sangre, así como de un posible tratamiento.



### **¿Qué tan bien funciona la vacuna en las personas mayores?**

---

Los primeros estudios incluyeron muy pocos participantes mayores de 55 años, para que los investigadores sepan si la vacuna ofrece la misma protección a las personas mayores que a las más jóvenes. “Ese fue un agujero bastante grande en los datos”, dice Griffin.

Esta falta de evidencia significó que algunos países, incluido Alemania, inicialmente no aprobaron la vacuna para las personas de 65 años o más. Pero Alemania posteriormente revisó sus pautas para incluir a todos los adultos, después de revisar estudios de Inglaterra y Escocia. Esos estudios mostraron "una fuerte protección contra la hospitalización, la muerte y las enfermedades", dice Macartney.

Los datos del ensayo provisional de AstraZeneca sugieren que la vacuna tiene una eficacia del 80% para prevenir el COVID-19 entre las personas de 65 años o más, que constituían el 20% de los participantes del ensayo. El comunicado de prensa no indica cuántos casos de COVID-19 se encontraron en esta cohorte, pero Falsey dijo el lunes que había suficientes infecciones en el grupo de mayor edad para permitir una comparación estadísticamente significativa.

### **¿Cuál es el momento óptimo de administración de las dosis?**

---

El programa de dosificación óptimo no ha sido claro desde que se anunciaron los primeros resultados en noviembre, lo que reveló que un subconjunto, de participantes que habían recibido accidentalmente una dosis menor de la vacuna en su primera dosis, tenían menos probabilidades de desarrollar COVID-19. Un análisis posterior sugirió que el aumento de la protección no se debió a un error de dosificación, sino al mayor tiempo entre dosis.

Los primeros ensayos se diseñaron originalmente para un régimen de una dosis, pero los investigadores decidieron agregar un refuerzo después de que los datos mostraran que una sola dosis no producía una respuesta inmune lo suficientemente fuerte. Probaron un rango de intervalos entre dosis, de 4 a 12 semanas.

Los resultados provisionales de AstraZeneca no añaden más claridad sobre cómo optimizar la dosificación, porque todos los participantes recibieron dos dosis con cuatro semanas de diferencia. Falsey dice que una brecha más larga probablemente induciría una respuesta inmune más fuerte, pero un intervalo más breve es más práctico en medio de una pandemia. La OMS recomienda un intervalo de 8 a 12 semanas.

### **¿Cuál será el impacto de la confusión de esta semana en el lanzamiento en Estados Unidos?**

Falsey dijo el lunes que AstraZeneca planeaba solicitar una autorización de uso de emergencia ante la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en las próximas semanas, y espera obtener la aprobación en abril.

Stephen Evans, bioestadístico de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, espera que la FDA vuelva a encarrilar la reputación de la vacuna. A diferencia de otros reguladores, la FDA utiliza datos de ensayos sin procesar para realizar su propio análisis. "Creo que la forma en que se enderezará el barco es mediante el escrutinio de la FDA", dice Evans, quien espera que eventualmente autorice la vacuna.

No está claro si la vacuna se implementará ampliamente en los Estados Unidos, que está al mismo nivel que las dosis de vacuna de Pfizer, Moderna y Johnson & Johnson. Pero a los investigadores les preocupa que la confusión sobre la eficacia de la vacuna AstraZeneca afecte la aceptación mundial. "Lo que más me angustia es el efecto en los países de ingresos bajos y medianos: perderán la confianza", dice Evans.

Esta incertidumbre solo se suma a las consecuencias de las pausas en Europa la semana pasada. "Las decisiones tomadas en el hemisferio Norte, pueden tener consecuencias sustanciales", advierte Madhi.

### **¿Cómo se comporta la vacuna Oxford-AstraZeneca frente a variantes?**

---

Una gran pregunta que enfrentan todas las vacunas desde que comenzaron a surgir nuevas variantes de virus el año pasado, algunas más transmisibles que las variantes anteriores, es qué tan bien funcionan las vacunas contra ellas. El análisis preliminar en un ensayo del Reino Unido de la vacuna AstraZeneca encontró que proporcionó un nivel similar de protección contra la variante B.1.1.7, detectada por primera vez en el Reino Unido, como lo hizo contra variantes preexistentes.

Pero la situación con variante B.1.351, detectada por primera vez en Sudáfrica, es más complicada. Un pequeño estudio allí, de unos 2.000 adultos menores de 65 años, encontró que no protegía contra COVID-19 leve a moderado de esa variante. Sudáfrica ha suspendido el uso de la vacuna AstraZeneca, pero la OMS aún recomienda su uso en regiones donde circulan las variantes preocupantes.

Pronto, AstraZeneca comenzará ensayos con vacunas de próxima generación que funcionarán contra todas las variantes actuales del SARS-CoV-2, dijo Mene Pangalos, vicepresidente ejecutivo de investigación y desarrollo de biofármacos de la compañía, en una conferencia de

prensa virtual el 23 de marzo. Agregó que espera que estén disponibles para su uso a fines de 2021.