

En castellano, el texto de Peter Doshi sobre el «95% de eficacia» de las vacunas covid19 de Pfizer y Moderna.

Una introducción por Juan Gérvas.

Toda actividad sanitaria puede producir daños y por ello se precisa una constante vigilancia que asegure que los beneficios superan en mucho a los daños. Esto es más importante, si cabe, en medicamentos que se utilizan en personas sanas, como las vacunas. En prevención, los beneficios de las intervenciones deben ser tales que «valga la pena» correr algún riesgo. Por ejemplo, la vacuna del sarampión produce una encefalitis por millón, un raro y grave efecto adverso que compensa socialmente hablando pues sin vacunar el pasar la enfermedad en sí misma conlleva una encefalitis por mil. Es decir, la encefalitis es mil veces más frecuente sin vacunación y por ello se considera «soportable» tal efecto adverso y conveniente la vacunación contra el sarampión. Otra cosa es la exigencia de un sistema de compensación por daños de vacunas, que no existe en España pero sí en los países civilizados como Alemania.

Por todo ello son muy importantes los estudios previos a la comercialización de las vacunas. Y este es el caso de las vacunas en desarrollo frente a la covid19, para evitar la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), estudios (ensayos clínicos) que se ponen en cuestión en este comentario de Peter Doshi, director asociado del British Medical Journal (BMJ).

Las notas de prensa de las industrias de las dos vacunas de ARN mensajero (Pfizer y Moderna) destacaron tan sólo que la

eficacia fue del 95% y los efectos adversos mínimos y dichas vacunas han sido autorizadas con tal información, aunque finalmente la de Pfizer-BioNTech publicó una síntesis de los resultados en una revista científica (quizá por el estilo de trabajo de la empresa alemana BioNTech que siempre publica sus resultados en revistas científicas) y posteriormente se publicaron los resultados de la de Moderna. Previamente lo había hecho Astra-Zeneca/Oxford. En todo caso, persisten las incógnitas, como el grado de consecución del enmascaramiento, el problema del diagnóstico por «sospecha clínica» con la determinación de la PCR, la ausencia de resultados finales importantes, como el impacto en la mortalidad y en la transmisión de la enfermedad, la falta de conocimiento sobre efectos en el embarazo, etc. De todo ello trata Peter Doshi, y ha sido traducido al español por Juan Erviti y Juan-Andrés León.

Cabe destacar también la síntesis de lo publicado de la vacuna de Pfizer-BioNTech por el grupo en que trabaja Juan Erviti, el BIT Navarro, que puede consultarse aquí.

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6EAA15A8-75D9-4C43-B218-98D590FC247D/467922/FichavacunaPfizer_def.pdf

-varios artículos en el New England que son de gran interés:

1/

Sobre la vacuna de Moderna, ya aprobada en Estados Unidos

Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389?query=featured_home

2/

Sobre la vacuna de Pfizer-BioNTech

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577>

3/

Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2035343>

- recordar la publicación original de la vacuna de AstraZeneca-Oxford

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)

Peter Doshi: Las vacunas «95% eficaces» de Pfizer y Moderna – hay que ser cautelosos y ver primero los datos completos.

26 de noviembre de 2020

Sólo una transparencia total y un riguroso escrutinio de los datos permitirá una toma de decisiones informada, argumenta Peter Doshi.

En los Estados Unidos, todos los ojos están puestos en Pfizer y Moderna. Los resultados sobre la eficacia de sus ensayos experimentales de la vacuna covid-19 son sorprendentes a primera vista. Pfizer dice que registró 170 casos de covid-19 (en 44.000 voluntarios), con una diferencia notable: 162 en el grupo de placebo frente a 8 en el grupo de la vacuna. Mientras tanto, Moderna asegura que 95 de los 30.000 voluntarios en su ensayo en curso enfermaron de covid-19: 90 en el grupo de placebo frente a 5 que recibieron la vacuna, lo que lleva a ambas compañías a afirmar que la eficacia es de alrededor del 95%.

Pongamos esto en perspectiva. Primero, se informa de una reducción de riesgo relativo, no de riesgo absoluto, que parece ser inferior al 1%. En segundo lugar, la variable principal de los ensayos de covid-19 muestra resultados en casos con cualquier grado de severidad y, lo que es más importante, no aporta datos sobre la capacidad de la vacuna de salvar vidas o prevenir la infección, ni sobre su eficacia en subgrupos importantes (por ejemplo, los ancianos frágiles). Estos aspectos todavía siguen siendo desconocidos. En tercer lugar, los resultados reflejan la eficacia en un momento relativamente próximo a la vacunación y no sabemos nada sobre el rendimiento de la vacuna a los 3, 6 o 12 meses, por lo que no podemos comparar estas cifras de eficacia con otras vacunas como la de la gripe (que se evalúan a lo largo de una temporada). En cuarto lugar, los niños, los adolescentes y los individuos inmunocomprometidos fueron excluidos en gran medida de los ensayos, por lo que todavía carecemos de datos sobre estas importantes poblaciones.

Anteriormente sostuve que los ensayos están utilizando la variable principal equivocada y he argumentado a favor de una necesidad urgente de corregir el rumbo y estudiar variables más importantes como la prevención de enfermedades graves y la transmisión en personas de alto riesgo. Sin embargo, a pesar de la existencia de mecanismos regulatorios para asegurar el acceso a la vacuna y, al mismo tiempo, mantener un alto nivel de exigencia para su autorización (lo que permitiría a los ensayos controlados frente a placebo continuar el tiempo suficiente para responder a la importante pregunta), es difícil evitar la impresión de que los patrocinadores están reclamando la victoria y concluyendo sus ensayos (Pfizer ya ha enviado a los participantes en los ensayos una carta en la que se habla de «pasar» del placebo a la vacuna) y la FDA se verá ahora sometida a una enorme presión para autorizar rápidamente las vacunas.

Pero, a medida que la conversación cambia hacia la distribución de la vacuna, no perdamos de vista la evidencia. El escrutinio independiente de los datos de los ensayos aumentará la confianza y la credibilidad de los resultados. También podría haber importantes limitaciones en los resultados de los ensayos que debemos conocer.

Aún más importante, necesitamos pruebas fehacientes de que no se rompió el ciego de forma inadvertida en los estudios, con lo cual quiero decir que los investigadores o voluntarios pudieran haber deducido el grupo en el que se encontraba cada paciente. El cegamiento es especialmente importante cuando se miden variables subjetivas como los síntomas de covid-19 y las diferencias entre la vacuna y el placebo en los efectos secundarios posteriores a la inyección pudieran haber permitido una deducción fundamentada del grupo asignado. Algunos ensayos anteriores de la vacuna contra la gripe controlados frente a placebo no pudieron mantener completamente el cegamiento de la vacuna, y el reciente percance de la «mitad de dosis» en el ensayo de la vacuna covid-19 de Oxford aparentemente sólo se advirtió debido a la presencia de efectos secundarios más leves de lo esperado. (Y esa es solo una de las muchas preocupaciones respecto al ensayo de Oxford).

Al contrario de lo que ocurre con un placebo de suero fisiológico, los ensayos en fases iniciales sugieren que los efectos adversos sistémicos y locales son comunes en quienes reciben la vacuna. En un ensayo de Pfizer, por ejemplo, más de la mitad de los participantes vacunados experimentaron dolor de cabeza, dolor muscular y escalofríos – pero los ensayos en fases iniciales fueron de tamaño reducido, con grandes márgenes de error en sus datos –. Hasta ahora se han publicado pocos detalles de los grandes estudios en fase 3. La nota de prensa de Moderna afirma que el 9% experimentó mialgia (grado 3) y el 10% fatiga (grado 3); la declaración de Pfizer informó que el 3,8% experimentó fatiga (grado 3) y

el 2% dolor de cabeza (grado 3). Los efectos adversos de grado 3 se consideran severos y conllevan la imposibilidad de desarrollar la actividad diaria. Las reacciones leves y moderadas son indefectiblemente mucho más frecuentes.

Una forma en que los datos brutos del ensayo pudieran orientar sobre si un posible desenmascaramiento podría haber afectado a los resultados, es analizar la frecuencia con que las personas con síntomas de covid-19 fueron remitidas a realizar pruebas confirmatorias de SARS-CoV-2. Sin una prueba positiva, un caso sospechoso de covid-19 no podría convertirse en un caso confirmado. Por lo tanto, se trata de un paso crucial para que los eventos puedan ser considerados como un caso primario: covid-19 sintomático confirmado por laboratorio. Dado que algunas de las reacciones adversas a la vacuna son también síntomas de covid-19 (por ejemplo, fiebre, dolor muscular), cabría esperar que una proporción mucho mayor de las personas que reciben la vacuna hayan sido sometidas a frotis y pruebas de detección del SARS-CoV-2 que las que reciben placebo.

Esto supone que todas las personas con síntomas serían sometidas a pruebas, como cabría esperar. Sin embargo, los protocolos de los ensayos de Moderna y Pfizer contienen un lenguaje explícito en el que se instruye a los investigadores a que utilicen su juicio clínico para decidir si remiten o no a las personas para la realización de pruebas confirmatorias. Moderna lo expresa de esta manera:

«Es importante señalar que algunos de los síntomas de COVID-19 se superponen con las reacciones adversas sistémicas inducidas por la vacunación con ARNm-1273 (por ejemplo, mialgia, dolor de cabeza, fiebre y escalofríos). Durante los primeros 7 días después de la vacunación, en los que estas reacciones adversas pre-especificadas "previsibles" son comunes, los investigadores deben usar su juicio clínico para decidir si se debe recoger una muestra nasofaríngea».

Esto equivale a pedir a los investigadores que adivinen en qué grupo de intervención estaban los pacientes. Pero cuando la enfermedad y los efectos secundarios de la vacuna se superponen, ¿cómo puede un clínico juzgar la causa de los síntomas sin una prueba? ¿Y por qué se les pidió hacerlo, de todos modos?

Es importante destacar que las instrucciones sólo se refieren a los primeros siete días después de la vacunación, dejando poco claro qué papel podría desempeñar el juicio clínico en los días clave posteriores, cuando los casos de covid-19 podrían empezar a contarse como “casos” en la variable principal. (Para Pfizer, 7 días después de la segunda dosis. Para Moderna, 14 días).

En un ensayo clínico apropiado, todos los casos de covid-19 deberían haber sido registrados, sin importar en qué brazo del ensayo se produjo el caso. (En términos de epidemiología, no debería haber ningún sesgo de comprobación o error de medición del efecto de forma diferente). Incluso se ha convertido en algo de sentido común en la era Covid: «prueba, prueba, prueba». Pero si no se derivó a todos los individuos con síntomas de Covid-19 a la realización de la prueba – por ejemplo, porque se asumió que los síntomas se debían a los efectos secundarios de la vacuna –, es posible que algunos los casos positivos no se contabilizaran.

Así mismo, merece la pena examinar los datos sobre los medicamentos para reducir el dolor y la fiebre. Los síntomas resultantes de una infección por el SARS-CoV-2 (por ejemplo, fiebre o dolor corporal) pueden suprimirse con medicamentos analgésicos y antipiréticos. Si las personas del brazo de la vacuna hubieran tomado esos medicamentos de manera profiláctica, con mayor frecuencia o durante un período de tiempo más prolongado que las del brazo del placebo, ello podría haber dado lugar a una mayor supresión de los síntomas del covid-19 tras la infección por SARS-CoV-2 en el brazo de la vacuna, lo que se traduciría en una menor

probabilidad de que se sospechara la presencia de covid-19, una menor probabilidad de realizar pruebas y, por consiguiente, una menor probabilidad de ser considerado como “caso” en la variable principal. Pero en tal escenario, el efecto producido sería consecuencia de los medicamentos, no de la vacuna.

Ni Moderna ni Pfizer han dado a conocer ejemplares del material de información al paciente, por lo que no está claro qué instrucciones, si es que las hay, se dieron a los pacientes en relación con el uso de medicamentos para tratar los efectos secundarios posteriores a la vacunación. El formulario de consentimiento informado para el ensayo de la vacuna de Johnson y Johnson proporciona la siguiente recomendación:

«Tras la administración de Ad26.COV2.S, la fiebre, los dolores musculares y el dolor de cabeza parecen ser más comunes en los adultos jóvenes y pueden llegar a ser severos. Por esta razón, recomendamos tomar un antipirético o un analgésico si los síntomas aparecen después de recibir la vacuna, o por recomendación del médico del estudio».

El anuncio del «95% de eficacia» puede ser mucho más complejo de lo que se ve a simple vista – o tal vez no –. Sólo una total transparencia y un riguroso escrutinio de los datos permitirá tomar decisiones informadas. Los datos deben hacerse públicos.

Peter Doshi, editor asociado de The BMJ.

Conflicto de intereses: He estado demandando la publicación de protocolos de ensayos de vacunas y he firmado cartas abiertas pidiendo independencia y transparencia en la toma de decisiones relacionadas con la vacuna Covid-19.

Traducción realizada inicialmente con el sistema traductor www.DeepL.com/Translator, verificada y corregida por Juan Erviti y Juan-Andres Leon.

This material has been translated into Spanish by Juan Erviti and Juan-Andres Leon. BMJ Publishing Group take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English language original and are not liable for any errors that may occur.