

LEEMOS EL ESTUDIO DE PFIZER

La vacuna: eficacia cuestionable a expensas de la seguridad

INTERNACIONAL

15_12_2020



**Paolo
Bellavite**



El *N. England Journal of Medicine* ha publicado los primeros resultados del ensayo de la fase 2/3 de la vacuna anticovid Pfizer (llamada BNT162b2).

Como se había filtrado con antelación, la nueva vacuna, la primera en entrar en la

distribución general, tiene una excelente eficacia: unos 100 días después de la vacunación, entre 18.198 sujetos vacunados hubo 8 casos de Covid-19, mientras que entre 18.325 sujetos que recibieron el "placebo" (solución salina) hubo 162 casos. Este desglose de casos corresponde al 95% de eficacia de la vacuna. La incidencia acumulada de casos de Covid-19 a lo largo del tiempo entre los receptores de la vacuna y el placebo comienza a divergir a los 12 días de la primera dosis. No se puede sino felicitar a los investigadores por este éxito, que demuestra, por lo menos, la gran capacidad tecnológica alcanzada en muy poco tiempo por el mundo y la ciencia biomédica estadounidense en particular. Desde finales de enero, es decir, desde que conocen la secuencia del ARN viral, han podido producir la vacuna y probarla en miles de seres humanos en varias etapas. El editor escribe en un comentario: "Esto es un triunfo".

Pero hay problemas, y grandes, que sería peligroso ignorar. Informar de ellos incluso en presencia de un clima de espera espasmódica y en el momento en que se inician las inoculaciones, podría parecer que desempeña el papel de "insatisfecho perenne". En cambio, es un servicio a la Verdad y la Ciencia, que crecen ambas en la libre confrontación de ideas y resultados. Por lo tanto, hacerlo es a favor del interés de todos, incluyendo a aquellos que libremente eligen vacunarse. Los problemas surgen sustancialmente por la prisa con la que se ha llevado a cabo toda la investigación, bajo una enorme presión comercial y política, y después de pasar a la fase operativa antes de que se complete la investigación y tengamos datos coherentes sobre la eficacia y especialmente sobre la seguridad de la vacuna.

Empezando por la eficacia, una primera duda surge del hecho de que podría haber un desajuste en la notificación de casos en los dos grupos (vacuna y solución salina). Por razones prácticas, los investigadores confiaron en que los participantes voluntarios informarían de los síntomas y se presentarían para realizar las pruebas. Los sujetos que recibieron una inyección de solución salina informaron de un número de síntomas significativamente menor que el de la vacuna. Considerando los sujetos entre 16 y 55 años, el dolor en el brazo se produjo en la primera inyección en el 84% de los sujetos inyectados con la vacuna y en el 14% de los que recibieron la solución salina.

Luego aparecieron otros síntomas como cansancio, dolor de cabeza, dolores articulares o musculares y fiebre, que fueron más frecuentes y más severos en los que recibieron la vacuna, especialmente después de la segunda dosis. Estos síntomas son en parte similares a los de la enfermedad, por lo que es posible que los vacunados se sintieran menos inclinados a creer que los síntomas se debían al Covid-19 y, por lo tanto, menos propensos a someterse a las pruebas. Desafortunadamente en la

publicación no se escribe cuántas PCR se hicieron, ni a quién. Hay que recordar que estos estudios se hicieron en varios continentes, en personas normales a cambio de una compensación económica, no en expertos en medicina o en ensayos clínicos. Además, los vacunados tomaron muchos más antipiréticos que los que recibieron la solución salina (45% frente a 13%, después de la segunda dosis), lo que puede haber distinguido aún a los dos grupos en la interpretación de los síntomas y en el uso de las pruebas diagnósticas. En consecuencia, no puede descartarse que algunos casos no graves de Covid-19 en los vacunados puedan haberse pasado por alto porque los pacientes hayan recurrido espontáneamente al tratamiento antipirético creyendo que se trataba de los efectos de la vacuna. Esta crítica no es sólo mía, también el mismo editorial de *N. England* citado anteriormente la menciona, y también se plantea en un comentario publicado en el *British Medical Journal*.

Además, no se han comunicado datos importantes, como la tasa de enfermedad asintomática (que también podría evaluarse en los vacunados con una prueba rápida de una nucleoproteína distinta de la *spike*). Por lo tanto, no sabemos si los vacunados han sido realmente “liberados” del virus ni en qué medida, ni tampoco si la vacuna detiene los contagios.

Veamos más de cerca algunos aspectos, empezando por la diferencia entre el riesgo relativo y el absoluto. La incidencia de Covid-19 entre los no tratados fue de 8,84 por 1000. El de los vacunados fue de 0,439 por 1000, es decir, 20 veces menos (lo que hace una eficacia del 95%), suponiendo que los resultados sean correctos. En otras palabras, una persona vacunada tenía un riesgo 20 veces menor de contraer la enfermedad en el período considerado, en comparación con una persona no vacunada. Bien. Pero, ¿cuál fue la ventaja en términos absolutos? En términos absolutos, para una persona no vacunada el riesgo de contraer el Covid-19 (de cualquier gravedad) era de 162 de 18.325, lo que corresponde a menos del 1%. En otras palabras: ¡una eficacia del 95% no significa que una persona no vacunada tenga un 95% de posibilidades de contraer el coronavirus! Si se consideran los mismos datos desde la perspectiva de la salud pública, según las cifras presentadas, resulta que hay que vacunar a más de 100 personas para evitar un caso de Covid-19. Esto no se debe a la ineficacia de la vacuna, sino a la baja probabilidad de enfermarse. Obviamente, si la protección durara mucho tiempo, por ejemplo durante dos o más temporadas, el discurso cambiaría hacia una mayor ventaja de vacunarse, pero hoy en día no podemos saberlo aún. Para tocar la trompeta triunfal habría que esperar un poco más.

Consideremos ahora los casos graves de Covid-19: han sido 1 de 21.314 vacunados

y 9 de 21.259 se han tratado con la solución salina, con una eficacia del 88,9%. La diferencia en la incidencia es de 8 casos por cada 21.000 vacunaciones aproximadamente. Por lo tanto, si en términos relativos los vacunados han tenido un riesgo 9 veces menor que los no vacunados, en términos absolutos estos últimos han tenido 1 probabilidad en 2.362 (21.259/9) de enfermar gravemente. Si queremos ver las cosas desde otra perspectiva, podemos decir que para evitar un caso grave de Covid-19 han tenido que vacunar a más de 2.000 personas. Luego, leyendo los resultados aún mejor encontramos una declaración muy clara: "No se han observado muertes asociadas al Covid-19". Ni entre los vacunados ni entre los no vacunados. ¡Gracias a Dios! Ciertamente son buenas noticias. Sin embargo, el hecho es que la vacuna no ha salvado ninguna vida hasta ahora.

En cuanto a las reacciones adversas, las locales están causadas básicamente por el dolor, muy frecuente pero en la mayoría de los casos leve o moderado, con algo de hinchazón en el 6-7% de los casos. Las reacciones adversas sistémicas, es decir, en todo el cuerpo, se produjeron en más del 50% de los vacunados (principalmente cansancio, dolor de cabeza y dolores musculares) en la primera semana y en más del 25% en las semanas siguientes. Las diferencias con la solución salina eran muy claras. Leemos que "la reactogenicidad sistémica fue más común y severa después de la segunda dosis que después de la primera, aunque la reactogenicidad local fue similar después de las dos dosis".

Esto significa que la vacuna ha estimulado mucho el sistema inmunológico ya después de la primera dosis y que el riesgo de una respuesta excesiva en la segunda dosis no es indiferente. En el artículo se escribe que el cansancio y los dolores de cabeza afectaron a más del 50% de los sujetos después de la segunda dosis de la vacuna, y que se observó un cansancio severo ("severe" en inglés) en alrededor del 4% de los receptores de BNT162b2, una reacción que es mayor que la observada en los receptores de las vacunas reforzadas contra la gripe para los ancianos. De los 20.000 receptores de la vacuna, el 4% conforman un grupo de 800 personas que experimentaron fatiga general severa después de la vacuna. ¿Alguna pregunta que valga la pena hacer, o hacerlo se considera una herejía?

En cuanto a las muertes de los voluntarios experimentales, dice que "dos receptores de BNT162b2 murieron (uno por aterosclerosis, otro por paro cardíaco), así como cuatro receptores de placebo (dos por causas desconocidas, uno por accidente cerebrovascular hemorrágico y otro por infarto de miocardio). Los investigadores no han relacionado ninguna de las muertes con la vacuna o el placebo". Estos datos son

importantes y merecen algunos comentarios. En primer lugar es necesario saber que una diferencia entre 4 y 2 en grupos tan grandes no es estadísticamente significativa, por lo que no significa nada sobre esta posibilidad, ni era un objetivo del estudio. En cuanto a las muertes en el grupo de placebo, se informa de que 2 de cada 4 muertes habrían sido por causas “desconocidas”. Esto es desconcertante porque es una precisión pobre en un estudio de importancia global. Un accidente cerebrovascular hemorrágico y un infarto de miocardio podrían ocurrir en un grupo tan grande de personas.

Los dos fallecimientos ocurridos después de la vacuna suscitan una preocupación adicional, no por el número, que como dijimos no puede ser en sí mismo un signo de peligro, sino por el diagnóstico (“aterosclerosis” y “paro cardíaco”) y el hecho de que no se explique en modo alguno cómo han excluido la correlación con la vacuna. Cabe señalar que, por lo general, para excluir la responsabilidad por una vacuna hay muchos criterios, entre ellos la verosimilitud biológica, el intervalo de tiempo y los conocimientos previos acumulados sobre lo que las vacunas pueden hacer o no en grandes grupos de personas. Pero si una vacuna es nueva, ¿cómo se descarta desde el principio que un evento adverso pueda estar relacionado? “Paro cardíaco” es una definición tan genérica que no se puede usar, resulta imposible de comentar. Parece que todo el mundo muere de un paro cardíaco. En cuanto a la “aterosclerosis”, hay que señalar que es una enfermedad inflamatoria y degenerativa crónica de las arterias; es la enfermedad más frecuente en los países de altos ingresos y puede durar décadas, incluso de manera asintomática. Se manifiesta en la vejez con las complicaciones, debidas a muchos desencadenantes, que bloquean el flujo sanguíneo en órganos importantes y pueden conducir a la muerte. Por lo tanto, el hecho de haber encontrado “aterosclerosis” en una persona que falleció después de la vacuna no descarta que la vacuna pueda haber sido un desencadenante del evento terminal en una persona cuyo sistema vascular se ha vuelto frágil a causa de una enfermedad crónica. No lo prueba, pero no lo descarta, y no está explicado cómo se las arreglaron los investigadores para descartarlo.

Sería un error ver este asunto como un argumento “en contra” de la vacuna. Por el contrario, tiene una razón científica en las cuestiones actuales relacionadas con la seguridad y la forma de evaluar el “nexo de causalidad” de los eventos adversos observados después de la vacunación. Este tema se explica en detalle en una obra mía publicada recientemente en una revista internacional revisada por pares: En resumen, se sostiene que cuando se trata de enfermedades “multifactoriales” puede producirse un acontecimiento adverso debido a la concurrencia de una predisposición (genética, u otras enfermedades) con uno o más desencadenantes, incluida la vacuna. Las

enfermedades inflamatorias crónicas son enfermedades complejas por definición. Por lo tanto, no sería correcto, en principio, excluir la causalidad de una vacuna atribuyéndola a otra enfermedad presente en el sujeto, que puede haber sido una causa predisponente o agravante del acontecimiento final.

Esta cuestión es más importante de lo que se podría imaginar, porque en los próximos meses se planteará el problema del “nexo de causalidad”, es decir, si se deben atribuir los acontecimientos adversos que se produzcan después de la vacunación al propio tratamiento o a otras condiciones ya presentes en el sujeto. Si el método de evaluación de los efectos adversos “absolviera” a la vacuna en todos los casos de “aterosclerosis”, se correría un riesgo grande y generalizado de subestimar un peligro, especialmente en los ancianos. Espero que las autoridades responsables consideren este aspecto del problema con suficiente atención y me ponga a disposición para colaborar (gratuitamente) si se considera útil y necesario.

Finalmente, lo que como científico considero más serio. En el debate, los autores escriben literalmente: “Aunque el estudio se ha diseñado para hacer un seguimiento de la seguridad y la eficacia de los participantes durante dos años después de la segunda dosis, dada la alta eficacia de la vacuna, existen cuestiones éticas y prácticas que impiden hacer este seguimiento a los receptores de placebo durante dos años sin ofrecerles una inmunización activa”. En la práctica, esto significa que acaban prematuramente con la parte más importante y valiosa de la investigación. Parece un argumento lógico porque invocan la ética, pero no lo es en absoluto. De hecho, la investigación tiene como objetivo no sólo la eficacia, sino también controlar los efectos adversos de la vacuna. Interrumpiendo ahora el estudio planeado, no tendremos respuesta a la pregunta que se pretendía responder: si la vacuna hace más bien que mal. En la práctica, quedará abierta, para siempre, la posibilidad de que las consecuencias de la vacuna en la gran población sean más graves que las del Covid-19. Contrariamente a lo que querían creer, esta elección es la menos ética imaginable, porque también frustra los esfuerzos realizados hasta ahora.

Privilegiar la eficacia (discutible, como hemos visto) sobre la seguridad no es ético ni científico. Si esto se hiciera por razones comerciales, sería una elección vergonzosa.

Terminaré reiterando mi esperanza de que la vacuna dé lo mejor de sí y ayude realmente a derrotar la pandemia. Todavía queda mucho camino por recorrer antes de que esto ocurra, y sería peligroso engañarnos prematuramente pensando que no hay problemas. Las críticas y la oposición, si están motivadas, son saludables en la ciencia y la medicina. Ayudan a verificar mejor las hipótesis y a descubrir posibles errores. En el

interés de todos.

**Experto en vacunas*