

La bioseguridad de las vacunas anti-COVID-19

En la *Decisión Administrativa 1721/2020*, publicada el 18 de septiembre¹, el gobierno nacional dispuso las pautas para la adquisición de las vacunas contra el coronavirus y los principios a tener en cuenta para las compras directas de vacuna destinada a generar inmunidad en la población.

Existen actualmente varias vacunas, con diferentes plataformas, candidatas en fase preclínica o clínica, que, una vez aprobadas, tendrán un altísimo nivel de demanda global en un entorno de suministro limitado, lo que requiere tomar medidas para asegurar el acceso oportuno. La decisión gubernamental sostiene que “para la selección del proveedor o de los proveedores se deberá priorizar la seguridad sanitaria, la inmediatez en la provisión y los criterios de eficiencia y eficacia por sobre los criterios económicos”¹.

¿Qué tipos de vacunas están en etapas avanzadas de desarrollo, en septiembre 2020?²

De vector viral (en fases II / III). Las 4 más conocidas son *Cansino* (vector adenovirus tipo 5, que expresa la proteína S), *Astra Seneca* (vector ChAdOx1 que expresa la proteína S), *Gamaleya* (vector adenovirus recombinante basado en adenovirus humanos tipo 5 y 26, expresando la proteína S) y *Janssen* (vector adenovirus tipo 26, que expresa la proteína S).

De ADN que codifica la proteína S. Hay 4 vacunas en fase I/II.

De ARN. mRNA encapsulado en sistema de nanopartículas lipídicas, que codifica la proteína S. Existen 6 candidatas, de las que *Moderna* se halla en etapa III y *Pfizer/BioNTech* en etapa II/III.

De virus inactivado. Dos vacunas, *Sinopharm (Wuham)* y *Sinovac Biotech*, en etapa III, y tres (*Beijing Sinopharm*, *Chinese Acad. Science* y *Bharat Biotech*) en etapa I/II.

Compuestas por proteínas. Incluyen proteínas recombinantes, partículas semejantes a virus, o péptidos. Hay 9 proyectos, de los que dos (*Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical* y *Novavax*) se hallan en fase II.

La vacuna Oxford-AstraZeneca³

El 12/9 los voceros de la Universidad de Oxford declararon que la pausa aplicada a los ensayos en fase III fue necesaria para permitir la revisión de los datos de seguridad por un comité independiente, y por los reguladores nacionales. Después de este proceso de revisión independiente y por el ente regulador MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*), los ensayos se reanudaron en el Reino Unido⁴.

Los programas de desarrollo clínico están diseñados para explorar los beneficios de las vacunas, y la demostración de su eficacia es el objetivo principal. Estos ensayos generalmente no tienen poder estadístico para respaldar los análisis de eventos adversos posteriores a la inmunización. Los datos de seguridad allí recopilados son suficientes para caracterizar los eventos más comunes – reacciones locales y sistémicas relacionadas con la inmunogenicidad de la vacuna – que ocurren al poco tiempo de la vacunación. Solo después de administrar la vacuna a grandes poblaciones, post-licencia, es posible detectar cualquier evento adverso raro que no se haya observado en los ensayos clínicos⁵.

El monitoreo de la seguridad de la vacuna después de la licencia, se basa en una combinación de vigilancia pasiva y activa. Los sistemas de vigilancia pasiva son la base de farmacovigilancia, con bases de datos en las que se recopilan informes espontáneos de efectos adversos, como el sistema de notificación *CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)* en EE.UU. y *EudraVigilance* en la Unión Europea (UE). La vigilancia de rutina para la seguridad está basada en un análisis estadístico por pares que detecta desproporcionalidad entre el número de informes observados y el número de los esperados de un evento adverso para una vacuna (como convulsión febril para la vacuna antineumocócica), seguida de la validación clínica y evaluación estadística de la serie de casos de esa vacuna. Por otro lado, los sistemas de vigilancia activa buscan conocer todos los informes de efectos secundarios en una muestra representativa (sitios centinela).

Una ventaja de estos sistemas es que se conoce el “denominador”, o tamaño de la población de la que surgió el efecto adverso post-vacunal. A esto le siguen análisis comparativos de incidencia de efectos adversos post-vacunales en subpoblaciones que no han recibido la vacuna (o en un período de tiempo previo a la vacunación para sujetos que experimentaron un efecto adverso post-vacunal después de la vacunación), usando definiciones de casos estandarizadas y redes del sistema de salud^{5, 6}.

La vigilancia de la seguridad para vacunas COVID-19

La evolución de la infraestructura actual para la vigilancia de la seguridad de las vacunas será fundamental en esta etapa, para la vacuna (o vacunas) contra COVID-19. Existe variación interindividual en las respuestas a esta como a otras vacunas. Y, como siempre, se puede aprender de la historia. En numerosos estudios realizados con el objetivo de evaluar la asociación entre la vacuna contra la influenza A (H1N1) y el síndrome de Guillain-Barré, esta asociación no pudo demostrarse. En uno de esos estudios realizado en 5 países europeos: Dinamarca, Francia, Holanda, Suecia y Reino Unido (2009-2010), se concluyó que el riesgo de ocurrencia de síndrome de Guillain-Barré no aumentó después de la vacunación, *OR* 1.0 (IC95% 0.3-2.7), lo que mostró que el efecto de la vacunación podría variar entre un caso evitado de síndrome de Guillain-Barré hasta 3 casos en exceso por millón de vacunados⁶.

Entre 1985 y 2017 se investigó en EE.UU., a través del VAERS, la posible relación entre mielitis transversa, síndrome neurológico aislado, neuritis óptica y otros síntomas neurológicos, y la vacunación contra 3 enfermedades causadas por virus: hepatitis B, influenza, y HPV. Se halló que las tasas de notificación por millón de estos síndromes se encontraban dentro del rango esperado para la población general. Esos sistemas de vigilancia continúan activos^{7, 8}.

Se han descrito casos de mielitis transversa post-vacunal, entre ellos uno en EE.UU. post-vacunación influenza A (H1N1) nasal⁹, y otro en Argentina, en 2010, durante la campaña de vacunación contra la gripe A, con vacuna monovalente a virus inactivado de la cepa viral pandémica A/California/7/2009 con adyuvante MF 9¹⁰.

Las campañas anti-vacunas

Abundan las teorías conspirativas sobre las vacunas. Algunas campañas sugieren que la literatura científica sobre vacunas está influenciada por las compañías farmacéuticas, o que las leyes que reglamentan la vacunación son contrarias a los derechos humanos.

Tales campañas de desinformación y conspiración en torno a los riesgos asociados a las vacunas han provocado una disminución del número de vacunaciones en varios países, incluida la Argentina, y la

aparición de brotes de enfermedades prevenibles por vacunación, como sarampión, con el consecuente número de víctimas fatales^{11, 12}. La percepción pública sobre la revisión de medicamentos y vacunas para el COVID-19 también se ha visto enredada en la política¹³. La mejor respuesta es una vacuna COVID-19 eficaz, y ampliamente disponible que, además, según todo lo indica será el único camino de salida de la pandemia actual.

Isabel N. Kantor

e-mail: isabel.kantor1@gmail.com

1. Ministerio de Salud. Boletín Oficial N° 34.477 - Primera Sección. 18/9/2020. Decisión Administrativa 1721/2020 DECAD-2020-1721-APN-JGM - Adquisición de vacunas para generar inmunidad adquirida contra el COVID-19. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/suplementos/2020091801NS.pdf>, consultado septiembre 2020.
2. Le TT, Cramer JP, Chen R, Mayhew S. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00151-8. Online ahead of print.
3. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 467-78.
4. Cyranovsky D, Mallapaty S. Relief as coronavirus vaccine trials restart - but transparency concerns remain. *Nature* 2020; 585: 331-2.
5. Chandler R. Optimizing safety surveillance for COVID-19 vaccines. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 451-2.
6. Dieleman J, Romio S, Johansen K, et al. Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe. *BMJ* 2011; 343: d3908. doi: 10.1136/bmj.d3908.
7. Shah S, Patel J, Rahman A, Fakher M, Souayah N. Development of transverse myelitis after vaccination, a CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) study, 1985-2017. (P5.099). *Neurology* 2018; 90 (15 Suppl). Abstract.
8. Fakher Eddin M, Patel J, Rahman A, Souayah N. Development of clinically isolated syndrome after vaccination, a CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) study, 1985-2017. (S51.001). *Neurology* 2018; 90 (15 Suppl). Abstract.
9. Akkad W, Salem B, Freeman JW, Huntington MK. Longitudinally extensive transverse myelitis following vaccination with nasal attenuated novel influenza A(H1N1) vaccine. *Arch Neurol* 2010; 67: 1018-20.
10. Arcondo MF, Wachs A, Zylberman M. Mielitis transversa relacionada con vacunación anti-influenza A (H1N1). *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 161-4.
11. Luthy IA, Kantor I. Sarampión. *Medicina (B Aires)* 80: 162-8.
12. Phadke VK, Bednarczyk RA, Omer SB. Vaccine refusal and measles outbreaks in the US. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.14828. Online ahead of print.
13. Bauchner H, Malani PN, Sharfstein J. Reassuring the public and clinical community about the scientific review and approval of a COVID-19 vaccine. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.18860. Online ahead of print.