

Evaluación clínica de una vacuna contra COVID-19 desde la perspectiva de un voluntario

A mediados de julio de 2020 se hizo público que el Hospital Militar Central Dr. Cosme Argerich iba participar del ensayo clínico de fase III de la vacuna contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Lo inusual de esta clase de vacunas es que emplea una tecnología de ARN mensajero que hasta ahora no había sido aprobada para su uso en personas pero que, en estudios de fase I y II, había mostrado muy buenos resultados de seguridad y capacidad de generar respuesta inmune tanto de anticuerpos neutralizantes como de células T^{1,2}. En esos días, en el país se registraban cerca de 4890 casos y 160 muertes diarias por COVID-19 y se planteaba que una vacuna segura y eficaz era imprescindible para superar la pandemia, aunque su disponibilidad tenía un horizonte recién para mediados del 2021.

En abril y en junio me había hecho test rápidos de anticuerpos IgG/IgM contra SARS-CoV-2, que permiten detectar si la persona ha estado en contacto con el virus y generado una respuesta inmune. Dado que ambos test habían dado negativo, tenía evidencias de que no había cursado la infección, por lo que preferí aceptar el riesgo de participar de voluntario en este ensayo clínico de Fase III antes que correr el riesgo de cursar la enfermedad.

Me inscribí *online* en el sitio de la fundación INFANT y a fines de julio me contactaron para preguntarme si seguía interesado en participar. Al responder que sí, me hicieron las preguntas de rigor sobre mi condición física, estilo de vida y estado general de salud, luego de lo cual me citaron para que me presentara el 17 de agosto en el Hospital Militar. Allí me dieron la información de la vacuna para que la leyera, tuve una entrevista médica de más de dos horas y me aclararon los términos del consentimiento informado que debía firmar para participar como voluntario. La vacuna BNT162b2 está formulada en nanopartículas de lípidos que contienen una molécula modificada del ARNm que codifica para la secuencia completa de la proteína S de SARS-CoV-2 anclada a la membrana y estabilizada con la conformación denominada "prefusión" similar a la del virus intacto³. Me explicaron que la vacuna se aplicaba en dos dosis de 30 µg separadas por cuatro semanas y que el ensayo iba a durar dos años, aunque los participantes teníamos la libertad de darnos de baja en cualquier momento. Como era un ensayo doble ciego, tenía un 50% de chances de que me apliquen la vacuna o el placebo, pero no me podían decir a qué grupo pertenecía.

Cuando firmé, me asignaron un número de caso, me extrajeron muestras de sangre y me hicieron un hisopado para determinar si era positivo al SARS-CoV-2. Les pregunté cuándo me iban a informar este resultado, pero me respondieron que no me podían dar esa información. Les planteé que vivo con mi familia en un edificio y que en caso de ser positivo podría infectar a otras personas. Al ser desatendida mi solicitud, en ese momento realmente dudé en continuar como voluntario en el ensayo clínico. De todas formas, avancé hasta la siguiente etapa donde me explicaron cómo informar los síntomas semanalmente a través de una aplicación por celular y que me esperaban para inyectarme la primera dosis.

Está comprobado que para menores de 55 años la reactogenicidad local más frecuente es dolor leve o moderado en el sitio de la aplicación (83% para la primera dosis y 78% para la segunda dosis), seguido por enrojecimiento (6%) e hinchazón en el sitio de inyección (6%). A nivel sistémico, después de la segunda dosis los participantes menores de 55 años informaron: fiebre con temperatura ≥ 38 °C (16%), fatiga (59%), cefalea (52%), mialgias (37%), artralgias (22%), escalofríos (35%) y diarrea (10%)⁴. Sin embargo, los efectos en general fueron pasajeros, alcanzaron su punto máximo dos días después de la vacunación y se resolvieron en una semana.

En mi caso, con la primera dosis sentí ardor en el lugar de la aplicación, que se extendió a lo largo del brazo y me pidieron que esperara treinta minutos para confirmar que no presentaba ningún otro efecto secundario. Al día siguiente me desperté a las cinco de la mañana con escalofríos, pero no tenía fiebre ni otros síntomas, aunque el brazo me siguió doliendo por una semana. Cuatro semanas después, me presenté para la segunda inyección, que me aplicaron después del hisopado de rigor. Esta vez no tuve dolor en el lugar de la aplicación, pero al día siguiente me volví a despertar con escalofríos y fatiga. Al mediodía mi temperatura era 38.3 °C, por lo que ese día no fui a trabajar. Sin embargo, todos los malestares desaparecieron luego de 36 horas.

Los efectos secundarios que experimenté estaban entre los más frecuentemente informados. Ya que fueron más intensos luego de la segunda inyección, sospechaba que había recibido la vacuna. A las dos semanas pude hacerme en forma privada un nuevo test de IgG/IgM para SARS-CoV-2, que para mi alivio dio una banda leve de IgM y otra muy intensa de IgG, que es lo que se esperaría luego de seis semanas de la primera inyección con la vacuna³.

A lo largo de mi participación en el ensayo clínico comenté mis experiencias a varias personas. La mayoría me felicitó y varios se inscribieron para participar en este u otros ensayos clínicos fase III que se están realizando en Argentina. Entre las vacunas en evaluación, la de Janssen y la de CanSino, que emplean tecnologías de adenovirus, mostrarían aceptables niveles de seguridad e inducirían una respuesta inmune significativa con solo una dosis⁵; la vacuna de Sinopharm, que emplea una tecnología tradicional de virus atenuado, también demostró ser segura y generar respuesta inmune específica contra SARS-CoV-2⁶.

Sin embargo, también recibí comentarios negativos. En unos casos me sugirieron que no me presente para aplicarme la segunda dosis argumentando que no era ético que no me informaran el resultado de los hisopados. La mayoría, incluidos algunos colegas, directamente me hicieron llegar teorías conspirativas que planteaban que la vacuna de ARNm de Pfizer causaba modificaciones genéticas en las personas, comparables con los provocados por alimentos genéticamente modificados, o que los efectos secundarios se iban a perpetuar, ya que el genoma del huésped se iba a modificar de modo irreversible. Vale aclarar que no hay ninguna evidencia que el ARNm de la vacuna pueda entrar al núcleo de las células y causar mutaciones en el ADN de las células somáticas. Por otro lado, el ARNm se degrada muy rápidamente dentro de la célula por lo que es eliminado tan pronto como se completa la producción de la proteína S¹.

A fines de diciembre, se están registrando 8141 nuevos casos y 257 fallecimientos diarios por COVID19 en Argentina, con los números en aumento. Continúo informando semanalmente mis datos en la aplicación del celular para el ensayo clínico. El 10 de noviembre, cuando se hicieron públicos los primeros datos de fase III, me contactaron del consorcio local para informarme que la vacuna mostró una eficacia del 95% en la prevención de COVID19. Queda pendiente establecer cuán duradera es la respuesta inmune, si hay otros efectos secundarios a largo plazo y si la vacuna no solo previene la enfermedad, sino también el contagio de la posible infección, a otras

personas. También me dijeron que los participantes del grupo placebo iban a ser notificados y se les iba a aplicar la vacuna con un protocolo de prioridad de aplicación según el riesgo del participante.

Valoro enormemente haber contribuido con este estudio clínico participando de voluntario en un desarrollo colectivo de alcance internacional. Esto me ha permitido ver desde una perspectiva distinta el proceso de la creación del conocimiento, viviendo de primera mano el impacto global que están teniendo los estudios de estas vacunas contra COVID19 para la salud. Espero, como tantos otros, que estos estudios ayuden a que dejemos atrás esta crisis, que tantas vidas se está llevando y que está cambiando de una forma impredecible al mundo tal como lo conocíamos.

Gustavo Helguera

Instituto de Biología y Medicina Experimental
Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Tecnológicas
e-mail: gustavoh@ibyme.conicet.gov.ar

Referencias

1. CDC Understanding mRNA COVID-19 Vaccines. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>; consultado diciembre 2021.
2. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020; 586: 589-93.
3. Walsh EE, Frenck Jr R, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020; 383: 2439-50.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
5. Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396: 479-88.
6. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 21: 39-51.