

EL OBSERVADOR MEMBER

INFORMACIÓN SIN LÍMITES Y EN TODOS TUS DISPOSITIVOS

Elegí el plan perfecto para vos.

 **Member Básico**

US\$ 345* / mes

Acceso ilimitado a todas las noticias.
Newsletters exclusivas.
Noticias Member por WhatsApp.

*A partir del 4to. mes US\$ 6.90/mes

 **Member Pro**

US\$ 595* / mes

Acceso ilimitado a todas las noticias.
Newsletters exclusivas.
Experiencias Member.
Noticias Member por WhatsApp.
Financial Times newsletter semanal.
Sin publicidad emergente.

*A partir del 4to. mes US\$ 11.90/mes

 **Member Full**

US\$ 945* / mes

Acceso ilimitado a todas las noticias.
Newsletters exclusivas.
Experiencias Member.
Noticias Member por WhatsApp.
Financial Times newsletter semanal.
Sin publicidad emergente.
Compartir acceso con 3 cuentas adicionales

*A partir del 4to. mes US\$ 18.90/mes

Suscribite a **EL OBSERVADOR**

Vos elegís hasta dónde llegar

elobservador.com.uy/suscripcion

COVID-19

– la evidencia actual y la que aún falta –

Dr. Edgardo Sandoya

Profesor de Medicina Basada en Evidencia. Médico Cardiólogo.
Facultad de Medicina, Universidad CLAEH, Punta del Este, Uruguay.



Resumen. La pandemia COVID-19 ha sido el disparador para que la investigación avance a una velocidad inusitada tratando de dar respuesta a múltiples interrogantes. Fruto de esa investigación hoy se conoce que el uso de mascarillas de protección facial y el distanciamiento físico, así como evitar espacios cerrados sin ventilación, son efectivos.

Sin embargo, la investigación referida a tratamientos para la enfermedad se desarrolla en un campo donde coexisten luces y sombras, sin que ningún fármaco haya demostrado beneficios más allá de la confirmación de la utilidad de la dexametasona.

El desafío actual consiste en alcanzar la inmunidad poblacional reduciendo la circulación del SARS-CoV-2 y de esa manera limitar la enfermedad, para lo cual la vacuna es clave.

Parte del conocimiento que falta son los niveles de disposición para aceptar una vacuna por la población y eventualmente implementar medidas para lograr que se alcance la inmunidad comunitaria. En este contexto, parece poco razonable la conducta de algunos países de aprobar el empleo de una vacuna sin una evaluación adecuada de su seguridad.

Abstract. The COVID-19 pandemic has been the trigger for the investigation to advance at an unusual speed trying to answer multiple questions. As a result of this research, today it is known that the use of facial protection masks and physical distancing, as well as avoiding closed spaces without ventilation, are effective.

However, research related to treatments for the disease is developed in a field where lights and shadows coexist, without any drug having shown benefits beyond the confirmation of the usefulness of dexamethasone.

The current challenge is to achieve population immunity by reducing the circulation of SARS-CoV-2 and thus limiting the disease, for which the vaccine is key.

Part of the missing knowledge is the levels of willingness to accept a vaccine by the population and eventually implement measures to achieve community immunity. In this context, the conduct of some countries to approve the use of a vaccine without an adequate evaluation of its safety seems unreasonable.

Palabras clave: COVID-19, investigación, evidencia, vacuna COVID-19.

Keywords: COVID-19, research, evidence, COVID-19 vaccine.

Investigación a ritmo pandémico

La pandemia ha sido el disparador para que los engrajes de la investigación girasen a una velocidad inusitada tratando de dar respuesta a múltiples interrogantes surgidas al respecto.

Fruto de esa investigación a ritmo pandémico hoy se conoce que el uso de mascarillas de protección facial, mantener una distancia física mayor de 150-200 cm y evitar los espacios cerrados sin ventilación durante más de 20-30 minutos son medidas efectivas para prevenir el contagio (además del lavado de manos).

Asimismo, se conoce que gritar, cantar o hablar con voz muy elevada hace que se emita mayor cantidad de partículas, lo que si se combina con una exposición

prolongada y la falta de circulación que renueve el aire, expone a alto riesgo de contagio⁽¹⁾.

En la actual coyuntura también las revistas científicas han estado a la altura de las circunstancias, brindando acceso irrestricto a todos sus artículos vinculados a la pandemia, lo que ha contribuido a democratizar el conocimiento, constituyendo otra muestra de las mejores prácticas en tiempos difíciles.

Evidencia sobre los tratamientos

Mientras tanto, la investigación referida a posibles tratamientos para la enfermedad se desarrolla en un campo donde coexisten luces y sombras.

Por un lado dos grupos de investigación multicéntricos, liderado uno por la Universidad de Oxford en el Reino Unido (estudio RECOVERY) y el otro por la OMS

E-mail: edgardo.sandoya@gmail.com

(estudio SOLIDARITY), han concretado, en un plazo increíblemente breve, investigaciones de diseño adecuado y con el número suficiente de pacientes para determinar el impacto de diversos fármacos en la mortalidad.

A partir de dichos estudios (aún en desarrollo investigando otras terapéuticas), hoy se sabe que la **dexametasona** reduce la mortalidad en los pacientes que requieren asistencia respiratoria con oxígeno (ya sea invasiva o no invasiva), y que tanto **hidroxicloroquina como remdesivir, lopinavir/ritonavir e interferón** no tienen beneficios en la misma^(1,2).

Del otro lado del espectro, investigaciones lideradas por empresas farmacéuticas ilustran acerca de las peores prácticas al respecto:

- investigación observacional para evaluar tratamientos (*diseño inapropiado para ello*),
- tamaño insuficiente (*serie de 57 casos publicada en una revista de alto factor de impacto*),
- otras cuyos objetivos fueron modificándose para adaptarlos a los resultados encontrados.

Estos ejemplos de las peores prácticas han reportado de esa manera resultados beneficiosos, los **que realmente no son tales** pues derivan de investigaciones no válidas del punto de vista metodológico⁽²⁾.

Hasta el momento ningún fármaco ha demostrado mediante un estudio válido mejorar los síntomas o reducir el tiempo de internación de la enfermedad. No obstante ello, la FDA ha aprobado con tal fin a varios fármacos en base a datos de investigación no válida, y/o con resultados poco relevantes y/o inconsistentes.

Así ocurrió con la aprobación para el uso de emergencia de **hidroxicloroquina y cloroquina** sin evidencia que lo avalase, y ante la presión inusitada del poder político. La agencia poco después se vio obligada a revocar la autorización cuando la evidencia mostró ausencia de beneficio e incluso sugirió, en un estudio suspendido prematuramente por esa razón, que la cloroquina aumentaría la mortalidad en los pacientes con COVID-19⁽³⁾.

Desafío: inmunidad poblacional

El desafío actual consiste en alcanzar la **inmunidad comunitaria** reduciendo la circulación del SARS-CoV-2 y de esa manera limitar la enfermedad, tal como ocurrió en el portaaviones francés Charles de Gaulle, donde el brote se detuvo luego de alcanzar al 70% de los tripulantes.

Alcanzar la inmunidad poblacional mediante la vacuna es clave, ya que esperar que ella ocurra naturalmente se asociaría a un gran daño, el que si bien no se dio entre la tripulación del barco francés con individuos jóvenes y sanos, si sería de esperarse en la población general.

La **búsqueda de vacunas** contra la enfermedad es otro ejemplo de un desarrollo acompasado a los tiempos. Tradicionalmente desarrollar vacunas implica un largo proceso con múltiples etapas que implican años; su desarrollo bajo paradigma pandémico ha llevado a que **las etapas se ejecuten en paralelo**, sin conocer los resultados que debieron precederles, lo que ha permitido conseguir resultados en tiempo record.

En estos días se han conocido resultados primarios alentadores de investigaciones de fase 3 de acuerdo a lo divulgado por los fabricantes; al momento de escribir esto aún no hay datos publicados en revistas arbitradas. Este aspecto es clave y esperamos que se dé rápidamente, pues lo conocido hasta ahora debe ser tomado con cautela dado el proceder exhibido por algunos de los laboratorios desarrolladores de las vacunas.

Lo ocurrido con la vacuna de Moderna ilustra claramente al respecto. En el momento que la empresa libró un comunicado referido a su efectividad, sus directores médico y financiero vendieron opciones accionarias de la compañía, embolsando casi 30 millones de dólares con la maniobra.

La transacción la realizaron de manera solapada antes de que el precio de las acciones bajase, lo que ocurrió al saberse que lo reportado era lo ocurrido en 8 voluntarios seleccionados entre decenas de vacunados. El conflicto de interés ha ganado también a académicos y médicos de gran poder y prestigio. Una investigación periodística reveló lazos que ponen en duda la integridad de los involucrados y un manto de sombra sobre las vacunas. La médica presidenta del hospital Brigham and Women, vinculado a la Universidad de Harvard, mostró que quien dirigía esa enorme y prestigiosa institución sin fines de lucro, era a su vez integrante del Board de Moderna, y que cuando la empresa dio la noticia de la efectividad de su vacuna, fruto del mismo accionar, obtuvo una ganancia de 6,5 millones de dólares a través del mismo mecanismo⁽³⁾.

Otro tanto sucedió con la vacuna de Pfizer cuando su máximo ejecutivo comunicó públicamente los supuestos beneficios de la misma en la investigación de fase 3 en curso, mediante una maniobra ejecutada en Wall Street, obtuvo un beneficio personal evaluado en varios millones de dólares.

La evidencia que aún falta

Un aspecto que debe conocerse vinculado a la vacunación es la disposición de la población a vacunarse una vez que esté la vacuna.

Una investigación realizada en 19 países mostró que los niveles de disposición para aceptar una vacuna en dichos países no permitirían alcanzar la inmunidad

comunitaria. Conocer esto en nuestro medio es clave para, de ser necesario, implementar estrategias destinadas a promover la vacunación.

Si la publicación en revistas arbitradas confirman los resultados adelantados por las empresas farmacéuticas mediante las investigaciones en marcha, aún quedarían muchas preguntas a ser respondidas respecto a los efectos y riesgos de las vacunas.

Por ejemplo, la investigación de la vacuna de Pfizer/BioNTech según su protocolo incluirá 44.000 individuos distribuidos al azar a vacuna o control. El tamaño de la muestra se determinó asumiendo una incidencia anual de 1,3% de COVID-19 y una capacidad de reducir el riesgo de 60% (*aceptando un error de 5% y una potencia de 90%*). Ello implica que en 6 meses la cantidad de casos en el grupo control sería de unos 145 y la mitad o menos en el grupo vacunado, dependiendo de la efectividad de la vacuna. Ello va a permitir dar respuesta global acerca de su beneficio o no, pero no para diferentes subgrupos, como el de adultos mayores por ejemplo, dado el número de eventos esperados, excepto que los mismos cambiasen sustancialmente.

Los adultos mayores, grupo de mayor mortalidad por COVID-19, tienen alterado el sistema inmunológico pues el envejecimiento afecta a casi todos sus componentes, lo que se refleja en el estudio de fase I de la vacuna de Pfizer/BioNTech, donde en este grupo hubo una respuesta inmune la mitad de potente que en los menores de 55 años.

Por otro lado, una investigación recientemente publicada de la vacuna de Oxford/AstraZeneca en fase II mostró similar respuesta inmune humoral entre jóvenes y ancianos, lo que plantea la duda de si las diferencias señaladas podrían obedecer al tipo de vacuna.

A la duda referida a su efectividad en ese grupo de edad se suman muchas otras referidas a sus efectos, a las que aún se debe dar respuesta:

- ¿Cuál es la dosis óptima?
- ¿Cuáles deben ser los intervalos para administrarla?
- ¿Cuánto tiempo dura la respuesta inmune inducida por la vacuna?
- ¿Debe ser reforzada periódicamente?
- ¿Cura la enfermedad o la atenúa?
- ¿Es efectiva en prevenir la enfermedad leve, moderada y severa?
- ¿Elimina totalmente los restos virales o el individuo puede seguir contagiando?
- ¿Es segura y eficaz en personas con afecciones de salud subyacentes?
- ¿Es eficaz en los grupos afectados de manera desproporcionada por COVID-19?
- ¿Es efectiva en niños?

- ¿Existen diferencias en la inmunidad conseguida con diferentes vacunas?

Asimismo, además de las dudas relacionadas a la efectividad de la vacuna existe otra interrogante clave respecto a su seguridad: **¿puede desarrollar efectos secundarios severos?**

La investigación preclínica de vacunas para el SARS y el MERS ha mostrado un efecto inesperado de exacerbación de la enfermedad pulmonar, lo que ha limitado su desarrollo, siendo una posibilidad a tener presente en las vacunas para este coronavirus. Por todo ello parece poco razonable la conducta de algunos países de aprobar el empleo de una vacuna sin una evaluación adecuada de su seguridad. Las vacunas para virus con alta transmisibilidad pero baja letalidad, como el SARS-CoV-2, generalmente deben tener un nivel de seguridad más alto que las vacunas para virus con baja transmisibilidad, pero alta letalidad, como el virus del Ébola, debido a que muchos individuos van a recibirlas⁽⁴⁾.

Conclusiones

En conclusión, la investigación vinculada a COVID-19 ha generado gran cantidad de evidencia que es ejemplo de lo que se puede lograr cuando investigadores, patrocinadores, reguladores e instituciones oficiales se unen para actuar en pos del bien común.

Una vacuna es esencial para contener la pandemia y se está en el camino de encontrarla, debiendo asegurarse razonablemente que la misma sea segura y eficaz para los diferentes grupos de personas, pero muchas lagunas de información necesitan aún ser respondidas.

Mientras tanto el distanciamiento físico, el uso de mascarillas protectoras, el lavado de manos, la ventilación de los ambientes cerrados, y el empleo de dexametasona en pacientes graves son las herramientas hoy disponibles para combatir la epidemia que nos azota.

Aprobado para publicación: 25/11/2020

Bibliografía

1. Sandoya E. Distanciamiento físico e incidencia de covid-19: experimento natural en 149 países (Internet) Humamed Blog 2020 (accedido 20/11/2020). Recuperado a partir de: <https://www.humamed.info/copia-de-novedades-de-la-semana-e>.
2. Sandoya E. Claroscuro en la evidencia de covid-19 (Internet). Humamed Blog 2020 (accedido 20/11/2020). Recuperado a partir de: <https://www.humamed.info/reflexiones-a>.
3. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine (accedido 20/11/2020). Recuperado a partir de: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>.
4. Becker C. Relationships Between Academic Medicine Leaders and Industry—Time for Another Look? JAMA. 2020;324:1833-4.
5. Su S, Du L, Jiang S. Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines. Nat Rev Microbiol 2020;16:1-9.