



Shutterstock / Marc Bruxelle

Combinación de vacunas contra el SARS-CoV-2: ¿por qué el ensayo CombivacS?

24 mayo 2021 20:20 CEST

Raquel Yotti

Directora, Instituto de Salud Carlos III

La posibilidad de administrar de forma secuencial diferentes vacunas frente al coronavirus SARS-CoV-2, utilizando lo que se denominan pautas heterólogas –combinación de distintas vacunas–, se ha reconocido a nivel internacional como una oportunidad de flexibilización que puede contribuir a mantener la velocidad de vacunación ante fluctuaciones de suministro. Además, estas pautas son también objeto de estudio para identificar la mejor opción de administración de terceras o sucesivas dosis de refuerzo.

Por este motivo, desde hace meses el consorcio europeo Vaccelerate, en el que participa activamente España a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), consideraba la vacunación heteróloga como una de las prioridades para el diseño de ensayos clínicos de vacunas.

Sin embargo, el factor que aceleró la puesta en marcha de varios de estos ensayos clínicos, entre ellos del ensayo clínico español CombivacS, fue la decisión de las autoridades sanitarias de grandes países europeos y de Canadá, entre otros, de reservar la vacuna Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca) para los pacientes mayores de 55 o 60 años. Esta decisión se adoptó tras la descripción del síndrome de trombosis con trombocitopenia asociado a la vacuna, un evento adverso extremadamente infrecuente pero potencialmente muy grave, con mayor incidencia en personas jóvenes.

En el contexto de países ricos con otras vacunas disponibles, las autoridades sanitarias perseguían maximizar el perfil beneficio-riesgo para su población. Sin embargo, de forma simultánea, esta decisión planteó una difícil situación para los millones de personas que habían recibido una primera dosis de Vaxzevria, porque de acuerdo a sus estrategias nacionales este producto dejaba de estar recomendado para su grupo de edad. Ante esta situación, en países como Francia, Alemania, Noruega, Suiza y Dinamarca se recomendó completar la pauta de vacunación con una segunda dosis de una vacuna de ARN mensajero (ARNm).

Al plantear esta alternativa los expertos manejan dos elementos teóricos en relación con la seguridad y eficacia. En primer lugar, el perfil de seguridad de las vacunas de ARNm es bien conocido y muy favorable. Desde el punto de vista de los mecanismos biológicos implicados, no es previsible la aparición de efectos secundarios graves vinculados a la combinación, cuando estos no se han puesto de manifiesto tras vacunar a millones de personas con dos dosis de ARNm.

Por otra parte, en relación a la eficacia, varios principios de la inmunología sugieren que la administración secuencial de vacunas con dos plataformas diferentes podría producir una respuesta inmunitaria incluso más potente.

Buscar pruebas en tiempo récord

Sin embargo, a pesar de estos u otros argumentos teóricos, en aquel momento ningún estudio había descrito la respuesta inmunitaria y el perfil de reactogenicidad –posibles efectos adversos– de esta pauta heteróloga, algo que resultaba formalmente recomendable antes de abordar la vacunación de millones de personas en el mundo.

Con estos objetivos concretos se diseñó el ensayo clínico español CombivacS, que ha evaluado el uso de una segunda dosis de la vacuna Comirnaty (BioNtech-Pfizer) en personas menores de 60 años ya vacunadas con una primera dosis de Vaxzevria.

El tamaño muestral se calculó a través de los métodos estadísticos habituales para confirmar la hipótesis de potenciación de la inmunidad y tener capacidad para identificar el perfil de reacciones adversas frecuentes fruto de la combinación, más previsibles durante los primeros días tras la administración.

El estudio, evidentemente, no pretendía identificar efectos secundarios infrecuentes. Esto es algo que no está al alcance de ningún estudio en fase 2, y ni siquiera de los ensayos en fase 3 con decenas de miles de personas, como se ha demostrado en el caso de Vaxzevria. Solo los estudios de farmacovigilancia con millones de personas pueden identificar estos efectos extremadamente infrecuentes.

Por otra parte, desde el punto de vista metodológico, sin duda la inclusión de un brazo de comparación con segunda dosis de Vaxzevria hubiera sido deseable, pero en aquel momento en España esta opción estaba suspendida por las autoridades de salud pública en menores de 60 años, y esto planteaba cuestiones éticas difíciles de dirimir.

En esta situación, un equipo investigador compuesto por personas de cinco grandes hospitales españoles y del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII percibió de forma clara la pertinencia, la relevancia y la urgencia del estudio. Estos hombres y mujeres se volcaron en la realización del ensayo clínico a lo largo de intensísimas semanas de trabajo, de forma desinteresada y totalmente altruista, con la carga añadida de cuestionamientos vehiculizados a través de canales que nada tienen que ver con la ciencia. Gracias a ellos y ellas disponemos de algo más de luz y el conocimiento avanza.

Más evidencia científica para la comunidad internacional

Apenas cuatro días después de completar la visita de seguimiento de 14 días, los investigadores hicieron públicos los primeros resultados del ensayo clínico español CombivacS. Los resultados muestran que esta combinación de vacunas genera una respuesta inmunitaria muy potente, de forma que todas las personas vacunadas desarrollaron anticuerpos neutralizantes, y además esta respuesta humoral se acompaña de una potenciación de la inmunidad celular. Todo ello con un perfil de reacciones locales y sistémicas leves y moderadas en los primeros días muy similar al observado con dos dosis de ARNm.

Estos resultados se han compartido con las autoridades sanitarias de nuestro país y con las agencias regulatorias de varios gobiernos. Sin duda quedan preguntas sin responder, pero se abre camino la hipótesis de una respuesta inmunitaria más potente cuando se utiliza esta pauta de vacunación en lugar de una pauta homóloga con adenovirus. En los últimos días se han publicado datos experimentales en ratones que apoyan esta hipótesis. Otros ensayos clínicos que están en marcha permitirán contrastar los datos del estudio español y completarán sus conclusiones.

Esto es lo que hace siempre la ciencia: tratar de iluminar nuevos caminos de forma colaborativa, aumentar el rango de opciones disponibles, y facilitar que decisiones difíciles se puedan tomar con más rigor y responsabilidad.

Este artículo fue publicado originalmente por la Agencia SINC.
