

Sobre la vacuna desarrollada en Reino Unido (Universidad de Oxford-AstraZeneca)

Sr. Director de la Revista Médica del Uruguay
Prof. Dr. Hugo Rodríguez Almada
Presente

De nuestra mayor consideración,

La pandemia de COVID-19, a diferencia de otras que ocurrieron otrora, se desarrolla en un mundo altamente comunicado. Las noticias fluyen a mayor velocidad que la investigación científica. Este desacople genera muchas veces que se difunda información sin el necesario respaldo de la evidencia científica. En el caso particular de la terapéutica y de las vacunas desarrolladas para disminuir el riesgo de presentar la enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2, este ritmo vertiginoso de divulgación de la información conspira contra su correcto análisis e interpretación. Se generan complejos entramados de confusiones con poco sustento técnico, frecuentemente difíciles de aclarar, a lo que se suma la generación de conocimiento prácticamente diario sobre esta enfermedad.

La vacuna desarrollada en Reino Unido por la Universidad de Oxford, en consorcio con el laboratorio de productos farmacéuticos AstraZeneca, es un ejemplo de esta situación (en adelante vacuna AZN). La vacuna consiste en un vector viral (adenovirus) que contiene la glicoproteína S, que forma parte de la estructura antigénica del virus SARS-CoV-2 y que, esquemáticamente, es la punta de lanza que utiliza el virus para ingresar al aparato respiratorio. Se administra en dos dosis separadas entre 4 y 12 semanas (intervalo óptimo entre 8 y 12 semanas) y se comercializa con el nombre Vaxzevria. Es una de las más de 50 vacunas probadas para este virus y una de las más de 10 aprobadas para su administración en el marco de la pandemia en curso⁽¹⁾.

Poco tiempo después de su administración comenzaron al menos dos preocupaciones: su efectividad contra las variantes de riesgo del virus SARS-CoV-2 y sus efectos adversos, fundamentalmente tromboembólicos. Los reportes proceden mayormente de países de la Unión Europea, lo que abre al menos la sospecha sobre el eventual efecto del *brexit* en este entramado de informaciones, inquisiciones y comunicaciones⁽²⁾.

El motivo de esta comunicación es aportar de forma sintética una serie de informaciones útiles sobre esta va-

cuna en relación con su efectividad y seguridad. Nos referiremos a los anuncios sobre el eventual efecto protrombótico. En tal sentido, señalamos:

1. Con dos dosis administradas con 12 semanas de intervalo la vacuna tiene una eficacia global de 81% para prevenir la enfermedad producida por la infección a SARS-CoV-2, y cercana al 100% al considerar las formas graves de la enfermedad y la muerte⁽³⁾.
2. La vacuna ha completado todas las fases de desarrollo en igual medida que lo han hecho otras. La premura que la pandemia ha impuesto ha determinado que estas fases se hallan desarrollado a una velocidad inusitada. Sin embargo, eso no implica que no se cumplieran las exigencias habituales que el desarrollo de las vacunas determina.
3. La incidencia de trombosis venosa en la población general es de 0,9-1,76 casos por cada 1.000 personas-año⁽⁴⁾. La incidencia de la trombosis venosa cerebral se estima en 0,22-1,57 por cada 100.000 personas-año⁽⁵⁾.
4. La enfermedad producida por SARS-CoV-2, en su presentación grave, aumenta *per se* el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Se estima que 25% de los pacientes críticos y 5% de los pacientes no críticos hospitalizados por COVID-19 tendrán un evento tromboembólico. Este riesgo es muy superior a la eventualidad de un evento tromboembólico inducido por la vacuna AZN⁽⁴⁾.
5. Se han reportado eventos tromboembólicos en el contexto de descenso del recuento plaquetario dentro de los 7 a 20 días siguientes a la administración de la vacuna AZN. Este evento se ha denominado VIPIT, por su nombre en inglés (Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia), y su comportamiento fisiopatológico recuerda a la trombocitopenia inducida por heparina. Estos eventos han sido fundamentalmente en sitios inhabituales: trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis esplácnicas y más de la mitad de estos se dieron en pacientes de sexo femenino menores de 60 años. La frecuencia se ha establecido en un caso cada 125.000 a un caso cada 1 millón de personas expuestas a la vacuna. Se han desarrollado criterios de diagnóstico y tratamiento de esta entidad cuyo alcance excede a esta nota⁽⁶⁾.

6. Los análisis sobre la imputabilidad de causalidad entre la vacuna y el evento adverso antes comentado han permitido concluir que la relación es biológicamente plausible y, en consecuencia, el evento es posible. Recientes reportes con la vacuna producida por Johnson & Johnson sugieren que podría tratarse de un efecto de grupo de las vacunas producidas con vector viral.
7. Por el momento no se han identificado claros factores predisponentes. La edad menor de 60 años y el sexo femenino podrían corresponder a un sesgo más que a un claro factor de riesgo. En efecto, no se ha determinado que los antecedentes de eventos tromboembólicos previos, estar anticoagulado o la presencia de trombofilias hereditarias o adquiridas, constituyan factores de riesgo para la aparición de este efecto adverso. No se recomienda la realización de ningún tipo de estudio previo a la administración de esta vacuna⁽⁷⁾. Puede administrarse en pacientes que tengan antecedentes de trombosis, trombofilia o que estén anticoagulados.
8. Se han administrado más de 20 millones de dosis de esta vacuna. Sin embargo, es probable que la rela-

ción entre la vacuna AZN y este efecto adverso no esté totalmente establecido. El conocimiento sobre los efectos adversos surge de la farmacovigilancia. La farmacovigilancia se nutre de los reportes de efectos adversos: si no se reportan, no se conocen. Es bien conocido que existen menos reportes que eventos. En consecuencia, es posible que la magnitud de este efecto adverso aún no esté definida.

9. Ninguna intervención médica está exenta de riesgo. En efecto, en farmacología es bien conocida la máxima que establece que aquella intervención que carezca de efectos adversos, es altamente probable que también carezca de efectos beneficiosos. En tal sentido, la farmacovigilancia es imprescindible.
10. Por todo lo anterior y a la luz de la información existente en el momento actual, es razonable establecer que los beneficios de esta vacuna superan ampliamente los riesgos. Sin perjuicio de lo anterior, dados los reportes existentes, es prudente recomendar que esta vacuna se reserve para la población mayor de 60 años.

Sin otro particular, saludan a Ud. atentamente,

Dr. Álvaro Danza
Correo electrónico: alvarodanza@gmail.com
Profesor agregado de Clínica médica

Dra. Victoria Frantchez
Correo electrónico: vfrantchez@gmail.com
Profesora adjunta de Enfermedades Infecciosas
Facultad de Medicina. Universidad de la República

Bibliografía

1. **Voysey M, Clemens S, Madhi S, Weckx L, Folegatti P, Aley P, et al.** Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397(10269):99-111.
2. **Wise J.** Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ* 2021; 372:n699. doi: 10.1136/bmj.n699
3. **Voysey M, Costa Clemens S, Madhi S, Weckx L, Folegatti P, Aley P, et al.** Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397(10277):881-891. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3
4. **Malas M, Naazie I, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B.** Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020; 29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639
5. **Coutinho J, Zuurbier S, Aramideh M, Stam J.** The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012; 43(12):3375-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453
6. **Pai M, Grill A, Ivers N, Maltsev A, Miller K, Razak F, et al.** Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021; 1(17).doi: 10.47326/ocsat.2021.02.17.2.0
7. **European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.** COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets. Amsterdam: EMA, 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots> [Consulta: 12 abril 2021].