



COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 13 (Volumen 2): 1 abril 2021.

CONTENIDOS.

Calidad de evidencia respecto a las vacunas para prevención de COVID-19. El turbulento caso de la vacuna de Oxford/AstraZeneca.

CALIDAD DE EVIDENCIA RESPECTO A LAS VACUNAS PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: EL TURBULENTO CASO DE LA VACUNA DE OXFORD/ASTRAZENECA.

Hugo Villarroel-Ábrego

Médico internista, cardiólogo y ecocardiografista, Fellow SIAC, Fellow SISIAC, Profesor de Medicina de la Universidad Salvadoreña “Alberto Masferrer”, San Salvador, El Salvador.

Evidencia científica en tiempos de pandemia.

La práctica de la medicina tiene su fundamento en la evidencia obtenida lícita y éticamente por medio de ensayos clínicos, validada por pares, abogados del diablo, científicos libres de conflicto de interés, cancerberos guardianes del tortuoso pero necesario camino que lleva a la publicación o el descarte definitivo de las iniciativas de investigadores de todo el mundo. Más aún, la evidencia es revisada, sistematizada, discutida y sancionada por consenso en entidades nacionales e internacionales que se encargan de redactar guías de diagnóstico y tratamiento, lineamientos que dan orden y orientan el ejercicio cotidiano. En tiempos de pandemia se han relajado los procedimientos, de modo que mucha evidencia se desliza por atajos, sorteando obstáculos, en nombre de lo urgente que se requiere de la información necesaria para salvar vidas. Artículos *pre-print*, hechos públicos en redes sociales sin haber sido aprobados por pares abundan en estos días y no extraña que importantes revistas, de gran impacto, hayan tenido que retractar artículos con graves defectos, tema que ya ha sido abordado por nuestros boletines. La contraparte es que, a pesar de lo descrito, no toda la información sin validar puede colarse sistemáticamente en medio del caos. Muchos investigadores denuncian que ciencia de calidad no encuentra foros para ser publicada, por provenir de países subdesarrollados, sin la bendición de una compañía farmacéutica interesada en recibir la ansiada autorización para uso de emergencia (EUA), en especial cuando se habla de drogas sin patente, aquellas que no rendirán beneficios financieros a los grandes consorcios de Big Pharma.

Vigilancia de efectos adversos de las vacunas.

Con las vacunas diseñadas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 siempre habrá material de sobra para la controversia, el bulo, la difamación, la especulación comercial y la anticencia: En parte porque también estas vacunas, todas, sin excepción, están recibiendo autorizaciones de emergencia: muchas están siendo empleadas en gran escala sin haberse publicado los resultados de los estudios de Fase III. Recoger con pinzas la evidencia de valor, sacudir los restos de mito y prejuicio y valorarla en estado puro es muy difícil: depende en exclusiva de los sistemas de vigilancia internos de las compañías manufactureras y de las entidades reguladoras, como corresponde al CAPI, en El Salvador (Comité Asesor en Prácticas de Inmunizaciones). Cada efecto adverso que pueda tipificarse como serio, es decir, que pueda amenazar la vida, obligar a hospitalizar o generar discapacidad permanente debe ser registrado, valorado por un comité (CAPI en El Salvador) y validado o descartado como relacionado al evento. Todos hemos escuchado casos sonados de trombosis o de déficits neurológicos en El Salvador, pero no podemos solo contribuir a la difusión de rumores hasta que no quede duda de la vinculación de estos eventos con las vacunas... Tampoco es sano cerrar ojos y oídos a los efectos adversos que se vayan reportando, porque esta vigilancia de mundo real es la clave para saber si algunas de estas vacunas superan con grandes beneficios los potenciales y preocupantes riesgos. Dicho de otro modo: los médicos somos responsables de justipreciar cada caso: Así como un déficit neurológico que dura pocos días difícilmente será un caso de síndrome de Guillain-Barre, tampoco debemos descuidar una cefalea de varios días de evolución, que bien podría ser el síntoma inicial de una trombosis de senos venosos cerebrales.

Alerta de trombosis: El caso de la vacuna de AstraZeneca.

La vacuna de Oxford/AstraZeneca (AZD1222) es de producción masiva y barata (cerca a 2 euros por dosis), de fácil almacenamiento. Cuando se difunde una alerta sobre efectos adversos las reacciones de las entidades reguladoras nunca han sido homogéneas o consistentes y en el caso que discutimos, un puñado de casos de trombosis puso en alto todas las inmunizaciones con este producto (hubo incidencia menor a 1 por cada 1,000,000 personas vacunadas, después de más de 45 millones de dosis administradas) en varios países de Europa, pero el Reino Unido y América Latina no dejaron de inmunizar. No pasaron muchos días antes de que la OMS y la EMA pidieran el reinicio de las campañas. Esta misma semana aparecen otra vez prohibiciones en sitios específicos de Europa, debido en parte a un reporte alemán de 4 fatalidades de un total de 9 casos, todos por formas poco frecuentes de trombosis asociadas a trombocitopenia (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>): Figura al pie. Esto ha reavivado las controversias.



Preprints are preliminary reports that have not undergone peer review.
They should not be considered conclusive, used to inform clinical practice,
or referenced by the media as validated information.

A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination

Andreas Greinacher (✉ andreas.greinacher@med.uni-greifswald.de)
Universitätsmedizin Greifswald

Thomas Thiele
Universitätsmedizin Greifswald

Theodore E. Warkentin
McMaster University

Karin Weisser
Paul Ehrlich Institut

Paul Kyrle
Medical University of Vienna

Sabine Eichinger
Medical University of Vienna

Estos eventos graves parecen deberse a una rara complicación, en especial en mujeres menores de 55 años, en los primeros 14 días después de aplicar la vacuna, parecida a la trombocitopenia asociada a heparinas (el síndrome HIT, o al síndrome de trombocitopenia espontáneamente inducida, aunque con un perfil serológico diferente, con anticuerpos activadores de plaquetas): consultar el artículo original de Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination, 29 March 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-362354/v1>]. No parece razonable sino hasta peligroso el emplear aspirina o heparinas para prevenir estas rarísimas complicaciones. Los autores proponen el término “*vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia* (VIPIT)”: trombocitopenia inmune protrombótica inducida por vacunas, algo solo demostrado, a la fecha, con la vacuna de AstraZeneca... Será necesario definir si la Sputnik V, también basada en una plataforma de adenovirus no humanos, podría presentar este mismo efecto adverso, pues según el artículo citado, los adenovirus son capaces de producir activación plaquetaria.

AstraZeneca: Comprendiendo las causas de una crisis de credibilidad.

En parte, el problema radica en la propia compañía AstraZeneca y su histórico mal manejo de datos y relaciones públicas:

- El caso de mielitis transversa supuestamente asociada a la vacuna (ver publicación en Nature): Esta vinculación al momento ha sido desvirtuada, pero su amplia difusión erosionó la confianza en la vacuna, de modos esencialmente injustos. https://www.nature.com/articles/d41586-020-02594-w?utm_source=twit_nnc&utm_medium=social&utm_campaign=naturenews&sf237609454=1&referringSource=articleShare
- El caso de los errores en la preparación de las dosis, cuando se “descubrió” que se había administrado solo la mitad de la dosis de principio activo a un importante grupo de voluntarios de estudio; se atribuyó el error a proveedores externos, pero el daño a la imagen de la compañía estaba hecho y tendría impacto duradero.
- El incumplimiento de los contratos suscritos con la Unión Europea, lo que ha llevado a crisis política, en especial en tiempos del Brexit, con las consecuentes represalias de varios gobiernos que, sin embargo, reclaman millones de dosis cuando no tienen “intenciones” de aplicarlas a su población; si se agrega a esta coyuntura que una vacuna similar, la Sputnik V, busca por todos los medios ser aprobada en el Viejo Continente... todo parece indicar que existe una guerra comercial descarada.
- La actitud de la compañía ante la crisis de los casos de trombosis, de estilo negacionista en principio. En marzo la postura oficial de AstraZeneca fue que “no había incremento de riesgo” en la formación de trombos (<https://edition.cnn.com/2021/03/12/europe/astrazeneca-vaccine-blood-clot-reports-denmark-reviews-intl/index.html>), haciendo referencia a trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, aunque los raros eventos recientemente reportados de tipo cerebral y esplácnico ya han sido claramente vinculados a este producto, con mecanismos antes reportados.
- Las controversias con la NIAID y Anthony Fauci respecto a los resultados de los estudios de la fase III en USA, en los que se ha cuestionado vigorosamente la frescura de los datos aportados:

*“...**AstraZeneca may have included outdated information from that trial**, which may have provided an **incomplete view of the efficacy data**. We urge... to review the efficacy data and ensure the most accurate, up-to-date efficacy data be made public as quickly as possible...”*

Postura ante la que AstraZeneca se ha manejado con cierta actitud confrontativa, a regañadientes, aceptando que combinaron resultados de estudios de dos países (Reino Unido y Brasil), algo que no resulta razonable para los estándares exigidos por las autoridades reguladoras... Con esta estrategia la eficacia subía de 72 hasta un 90%, una cifra apta para competir mercadológicamente con los guarismos de las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna.

Elementos de descargo: Puntos fuertes de la vacuna.

- La eficacia global de la vacuna varía entre el 72 y el 94% de los estudios, aún incluyendo países en que circula ampliamente la llamada “variante británica” del SARS-CoV-2.
- Por otra parte cabe señalar que los resultados del empleo de la vacuna de Oxford/AstraZeneca en Escocia son tremendamente alentadores: Así lo demuestran un estudio procedente del servicio público de salud escocés que analiza la efectividad de las primeras dosis administradas a un total de 1.137,775 personas (35% de la población), con 94% de reducción de riesgo de hospitalización en adultos mayores de 65 años entre 28 a 34 días después de recibir la primera dosis: [Vacuna Covid Astrazeneca: efectividad en datos de vida real \(redaccionmedica.com\)](https://www.redaccionmedica.com/vacunacovid19/efectividad-datos-vida-real)

Conclusiones preliminares:

1. Factores mercadológicos y geopolíticos, así como un lamentable fallo en el manejo de comunicaciones y relaciones públicas de parte de AstraZeneca han llevado a que se generen dos efectos colaterales graves:
 - Muchos pacientes no están recibiendo sus vacunas oportunamente, esto es un rudo golpe a las ya lentas campañas de inmunización en muchos países;
 - El daño que se ha generado en la opinión pública es inmenso y quizás irreversible.
2. El balance riesgo/beneficio de la vacuna de AstraZeneca, a la fecha, sigue siendo ampliamente favorable para el beneficio, dadas las altas tasas de letalidad por COVID-19. Por lo anterior, el Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico sobre inmunización (SAGE) de la OMS ha publicado recomendaciones provisionales para el uso de la vacuna de Oxford/AstraZeneca (AZD1222) contra la COVID-19 [[La vacuna de Oxford/AstraZeneca contra la COVID-19: lo que debe saber \(who.int\)](https://www.who.int/news-room/feature-stories/oxford-astrazeneca-covid-19)]. Esto es un visto bueno para seguir vacunando con este producto.

Recomendaciones:

- Hacemos un enérgico llamado para que se valore cuidadosamente la evidencia antes de emitir y difundir opiniones sobre un tema que está en desarrollo. El manejo cauteloso y responsable de los datos es crucial para ser parte de la solución y no parte del problema.
- Se invita a los lectores a reportar sus efectos adversos relacionados con las vacunas, pueden seguir el vínculo a la encuesta en línea del Task Force COVID-19 El Salvador, desarrollada por este autor y el Dr. Víctor Mejía: <https://forms.gle/t66ftLboTXbyefhC6>

FIGURA DE LA SEMANA: FICHA TÉCNICA ABREVIADA DE LA VACUNA DE OXFORD/ASTRAZENECA

AstraZeneca vaccine

LABORATORIES	<p>Oxford (United Kingdom) AstraZeneca (UK, Sweden)</p>
EFFICACY	<div style="display: flex; align-items: center;">  <div style="margin-left: 10px;"> <p>82.4%* Feb 2 study Aged 70+, with single dose</p> <p>60-73%**</p> </div> </div> <p>Efficacy in those over 65 questioned in Europe due to a lack of data, and before completion of further studies</p> <p>One study suggests efficacy is reduced (22%) in tackling moderate Covid-19 cases of South African variant</p>
TYPE	<p>Viral vector Based on a weakened version of a common cold virus (adenovirus) in chimpanzees, genetically changed</p>
SIDE EFFECTS	<p>On one patient out of 23,754 during the trials (Dec 2020 study, Lancet)</p> <p>Several European countries have temporarily fully suspended or banned a particular batch due to concerns about patients developing post-jab blood clots (Mar 2021)</p>
DOSES	<p>2 shots 4-12 weeks apart</p>
STORAGE TEMPERATURE	<p>2-8°C (refrigeration temperature)</p>



* Published by Oxford University, efficacy after 2nd dose

** Study conducted by health authorities in England

Sources: AstraZeneca, gov.uk, Oxford University, Lancet, University of Witwatersrand

