

Un raro trastorno de la coagulación puede nublar las esperanzas del mundo de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca

En el tumultuoso lanzamiento de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca, esta semana todos los ojos estaban puestos en los Estados Unidos, donde la compañía tuvo una **falla en la comunicación pública sobre la eficacia de la vacuna con un panel de expertos que supervisaba un gran estudio** en las Américas. Pero al otro lado del Océano Atlántico, la vacuna enfrenta nuevas preocupaciones sobre la seguridad a medida que una explicación gana terreno para los accidentes cerebrovasculares inusuales y los trastornos de la coagulación registrados en al menos 30 receptores.

Muchos países europeos suspendieron el uso de la vacuna de AstraZeneca a principios de este mes luego de los informes iniciales de los síntomas, que han provocado al menos 15 muertes. La mayoría reanudó las vacunas después de que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendara hacerlo el 18 de marzo, diciendo que los beneficios de la vacuna superan cualquier riesgo. La EMA continúa investigando el asunto y convocará un amplio comité de expertos el 29 de marzo.

Ahora, un grupo de investigadores dirigido por el especialista en coagulación alemán Andreas Greinacher de la Universidad de Greifswald dice que la combinación muy inusual de síntomas (coágulos sanguíneos generalizados y un recuento bajo de plaquetas, a veces con sangrado) se asemeja a un efecto secundario poco común de la heparina, un anticoagulante, llamado trombocitopenia inducida por heparina (HIT).

Los científicos, que describieron por primera vez sus hallazgos durante una conferencia de prensa el 19 de marzo, recomiendan una forma de probar y tratar el trastorno y dicen que esto puede ayudar a aliviar las preocupaciones sobre la vacuna. “Sabemos qué hacer: cómo diagnosticarlo y cómo tratarlo”, dice Greinacher, quien llama al síndrome Trombocitopenia Inmunitaria Protrombótica Inducida por la Vacuna (VIPIT). Greinacher ha publicado un manuscrito en el servidor de preimpresión Research Square.

Incluso si el mecanismo de Greinacher no es toda la historia, varios investigadores le dijeron a Science que estaban convencidos de que la vacuna estaba causando el raro conjunto de síntomas. Si eso resulta ser cierto, podría tener importantes consecuencias para la vacuna, que es una de las piedras angulares del impulso de la Organización Mundial de la Salud para inmunizar al mundo. AstraZeneca está trabajando con socios de todo el mundo para producir y distribuir miles de millones de dosis en países de ingresos bajos y medios, que podrían tener más dificultades para identificar y tratar efectos secundarios raros.

Europa también depende en gran medida de la vacuna; la Unión Europea compró 400 millones de dosis. El hecho de que la empresa no entregue a tiempo ha retrasado las campañas de vacunas en el continente, y ahora la confianza dañada está agravando los retrasos. E incluso si el riesgo es muy bajo, puede tener sentido usar la vacuna solo en aquellos que también pueden beneficiarse al máximo de ella: personas mayores con alto riesgo de morir por COVID-19. Varios países europeos han comenzado a hacer esto. La situación tiene a los científicos caminando por la cuerda floja: quieren concienciar a la profesión médica de sus preocupaciones sin sembrar el pánico.

Pero la hipótesis de Greinacher se está tomando en serio. Dos sociedades médicas alemanas publicaron comunicados de prensa elogiándolo por resolver el problema. En los Países Bajos, la Sociedad Holandesa de Medicina Interna instó a los internistas a conocer los síntomas y el curso de acción recomendado. El Reino Unido ha notificado oficialmente sólo cinco casos, a pesar de administrar 11 millones de dosis de la vacuna AstraZeneca, pero la Sociedad Británica de Hematología ha instado a sus miembros a estar conscientes de posibles casos en "un área importante y emergente de la práctica de la hemostasia y la trombosis". El Grupo Asesor Técnico Australiano sobre Inmunización ha recomendado no administrar ninguna vacuna COVID-19 a personas con antecedentes de HIT.

Aún no está claro cómo la vacuna podría desencadenar VIPIT, y no todos piensan que el caso está cerrado. "Es intrigante, pero no estoy del todo convencido", dice Robert Brodsky, hematólogo de la Universidad Johns Hopkins. Mientras tanto, AstraZeneca no ha respondido directamente a los informes de la rara constelación de síntomas, excepto para decir que no aparecieron en ninguno de los ensayos clínicos de la compañía.

"La gente está trabajando como loca detrás de escena para brindar más claridad", dice Saskia Middeldorp, internista vascular del Centro Médico de la Universidad de Radboud, que no estuvo de acuerdo con la suspensión temporal de la vacuna porque dice que los beneficios claramente superan los riesgos.

Un trastorno "muy llamativo"

La historia de VIPIT comenzó el 27 de febrero, cuando Sabine Eichinger, hematóloga de la Universidad Médica de Viena, se enfrentó a un paciente inusual. Una enfermera de 49 años había buscado ayuda en un hospital local el día anterior, sufría de náuseas y malestar estomacal, y fue trasladada al hospital de Eichinger. Tenía un recuento de plaquetas bajo y las tomografías computarizadas encontraron trombosis (coágulos de sangre) en las venas del abdomen y luego también en las arterias. "Había poco que pudiéramos hacer en esta etapa", dice Eichinger. El paciente falleció al día siguiente.

Sin embargo, la combinación de bajo recuento de plaquetas o trombocitopenia y coágulos mantuvo a Eichinger pensando. "Es muy sorprendente", dice ella. Las plaquetas, también conocidas como trombocitos, ayudan a formar coágulos de sangre, por lo que los niveles bajos generalmente provocan sangrado, no coagulación. "Uno pensaría que las plaquetas bajas y las trombosis son realmente opuestas". Una condición en la que ocurren juntas se llama coagulación intravascular diseminada, cuando una infección grave, una lesión o un cáncer desencadenan una coagulación tan generalizada que consume todas las plaquetas, "pero ella no tenía ninguna de estas cosas", dice Eichinger.

La combinación inusual también aparece en HIT, que puede ocurrir en pacientes que reciben heparina como fármaco. La heparina se une a una proteína llamada factor plaquetario 4 (PF4), formando un complejo. Por razones que no se comprenden, algunas personas producen anticuerpos contra el complejo, lo que desencadena una reacción de coagulación fuera de control. La paciente de Eichinger no había recibido heparina, pero había recibido una inyección de la vacuna AstraZeneca 5 días antes de que comenzaran los síntomas. "Pensé que tal vez se trataba de algún tipo de reacción inmunitaria", dice Eichinger.

Se acercó a Greinacher, quien había estudiado HIT durante décadas. “Entonces las cosas empezaron a suceder de forma rápida”, dice, mientras varios países respondían a los informes de coagulación suspendiendo el uso de la vacuna AstraZeneca.

Greinacher dice que se comunicó con otros colegas que habían estudiado HIT en Canadá y Alemania y le preguntó al Instituto Paul Ehrlich (PEI), que supervisa la seguridad de las vacunas en Alemania, si habían visto algún caso. Tuvieron. PEI también recomendó a Alemania que detuviera el uso de la vacuna y le pidió a Greinacher que ayudara a investigar. Pronto recibió muestras de sangre de ocho pacientes adicionales. Todos tenían plaquetas bajas y una coagulación inusual, dice. En cuatro muestras, los investigadores también encontraron evidencia de anticuerpos contra PF4, un sello distintivo de HIT. Él y sus colegas ahora están verificando si otros receptores de la vacuna y ex pacientes de COVID-19 tienen anticuerpos similares.

Brodsky dice que no está claro si VIPIT explica todos los casos. Él está de acuerdo en que los anticuerpos PF4 y la coagulación observada en los pacientes se parecen a la HIT, pero el vínculo no se ha demostrado, dice: “Estoy convencido de que estos pacientes tienen anticuerpos del factor 4 plaquetario, al menos cuatro de ellos. Pero no estoy convencido de que esos ... anticuerpos estén explicando la trombocitopenia o la coagulación ”.

Condición tratable

Greinacher está de acuerdo en la necesidad de más datos. Pero dice que es crucial alertar a los médicos sobre la posible complicación. Cuando se reconoce a tiempo, la HIT se puede tratar con inmunoglobulinas (anticuerpos inespecíficos de donantes de sangre) que ayudan a frenar la activación plaquetaria. Los anticoagulantes sin heparina pueden ayudar a disolver los coágulos. VIPIT debe tratarse de manera similar, dice. En al menos un caso, dice Greinacher, un médico buscó el consejo del grupo y el paciente se recuperó. **La Sociedad Alemana para el Estudio de la Trombosis y la Hemostasia, de la que Greinacher es miembro, ha emitido una serie de recomendaciones para diagnosticar y tratar la VIPIT.** Greinacher dice que también ha estado en contacto con representantes de seguridad de vacunas en AstraZeneca.

Nigel Key, hematólogo de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, está de acuerdo en la necesidad de alertar a los médicos. “Tal vez sea demasiado esperar en este momento que haya un mecanismo molecular muy detallado”, dice, pero el consejo para los médicos que pueden encontrar pacientes es crucial.

Brodsky y Key dicen **que los casos son lo suficientemente llamativos como para representar un efecto secundario real.** “Creo que la vacuna es mayoritariamente segura. Creo que los beneficios probablemente superen el riesgo para la población en general ”, dice Brodsky. “Pero estos casos plantean la preocupación de que esta vacuna sea potencialmente mortal en un pequeño subconjunto de pacientes”.

Los científicos ahora se esfuerzan por comprender qué tan grande es ese subconjunto y quién está en él. Hasta ahora, la mayoría de los casos se han observado en mujeres menores de 65 años. Pero eso podría deberse a la población vacunada: muchos países inicialmente usaron AstraZeneca solo en personas menores de 65 años porque los primeros ensayos clínicos incluyeron a pocos receptores mayores. Eso significó que la vacuna se usó en grupos prioritarios como los trabajadores de la salud y los maestros, la mayoría de los cuales son mujeres. En Noruega, por ejemplo, el 78% de las dosis de AstraZeneca fueron para mujeres.

Los científicos ahora se esfuerzan por comprender qué tan grande es ese subconjunto y quién está en él. Hasta ahora, la mayoría de los casos se han observado en mujeres menores de 65 años. Pero eso podría deberse a la población vacunada: muchos países inicialmente usaron AstraZeneca sólo en personas menores de 65 años porque los primeros ensayos clínicos incluyeron a pocos receptores mayores. Eso significó que la vacuna se usó en grupos prioritarios como los trabajadores de la salud y los maestros, la mayoría de los cuales son mujeres. En Noruega, por ejemplo, el 78% de las dosis de AstraZeneca fueron para mujeres, dice Sara Viksmoen Watle, médico jefe del Instituto de Salud Pública de Noruega. Sin embargo, el Reino Unido utilizó la vacuna primero en personas mayores, lo que puede explicar por qué se han detectado menos eventos de coagulación inusuales allí.

Los datos de Noruega, cuyos extensos registros de salud facilitan este tipo de investigación, sugieren que una infección previa por COVID-19 no predispone a los vacunados a una reacción grave, dice Watle. Alertar a los médicos ayudará a garantizar que se pierdan menos casos para el análisis, dice Key. Una base de datos global de casos también puede ser útil.

Muchos países, por ahora, están aceptando el riesgo que puede conllevar la vacuna AstraZeneca, pero varios han restringido su uso a las personas que tienen el mayor riesgo de morir por COVID-19: las de 55 años o más en Francia, de 65 años o más en Suecia y Finlandia, y 70 años o más en Islandia. Ese enfoque tiene sentido, dice Sandra Ciesek, viróloga de la Universidad Goethe de Frankfurt. "El argumento que sigo escuchando es que la relación riesgo-beneficio sigue siendo positiva. Pero no tenemos una sola vacuna, tenemos varias. Por lo tanto, restringir la vacuna AstraZeneca a las personas mayores tiene sentido para mí y no desperdicia ninguna dosis".

Dinamarca y Noruega están esperando más datos. Noruega, que ha administrado la vacuna AstraZeneca a 130.000 personas menores de 65 años, informó que cinco pacientes tenían plaquetas bajas, hemorragia y trombosis generalizadas, tres de los cuales murieron. **Eso es aproximadamente un caso de cada 25,000 vacunados,** "un número alto con un resultado muy crítico en individuos jóvenes previamente sanos", dice Watle. El país espera tomar una decisión sobre la vacuna en 3 semanas. Puede permitirse esperar: los casos de COVID-19 son relativamente bajos y AstraZeneca está administrando tan pocas dosis que la pausa prolongada no hará una gran diferencia a corto plazo.

Middelorp dice que espera más claridad después de la reunión del lunes del grupo de expertos de la EMA, que incluye expertos en coagulación, neurólogos, virólogos, inmunólogos y epidemiólogos. La agencia dice que emitirá una actualización sobre la vacuna durante la próxima reunión de su comité de seguridad, que se llevará a cabo del 6 al 9 de abril. Idealmente, esa reunión ayudará a aclarar la frecuencia con la que ocurre la afección y si el riesgo varía según la edad o el sexo, dice Middeldorp. El mundo necesita la vacuna de AstraZeneca, dice, pero eso significa que es crucial comprender completamente sus beneficios y sus riesgos.

* Actualización, 29 de marzo, 4:45 a.m. : Se agregó un enlace a la preimpresión de Greinacher a esta historia después de que Research Square publicara la preimpresión.

Publicado en: HealthCoronavirus

doi: 10.1126 / science.abi7283

Referencia:

<https://www.sciencemag.org/news/2021/03/rare-clotting-disorder-may-cloud-worlds-hopes-astrazenecas-covid-19-vaccine>