



## INFORME TÉCNICO

### VACUNA SARS-COV-2 CHADOX1-S RECOMBINANTE DE ARAZENECA Y CASOS DE EVENTOS TROMBÓTICOS COMBINADOS CON TROMBOCITOPENIA.

MRG/MVV/CLS/MAG

#### 1. Antecedentes:

Durante marzo de 2021, la oficina Federal de Seguridad en la Atención de Salud de Austria (Federal Office for Safety in Health Care, BASG), recibió dos reportes de eventos asociados a la vacunación con un mismo lote de vacuna de AstraZeneca (ABV5300). Como medida precautoria, se suspendió la inmunización con el lote afectado, hasta tener los resultados de las investigaciones correspondientes. Cabe señalar, que el lote afectado fue distribuido en 17 países de la Unión Europea<sup>1,2</sup>. Posteriormente, se reportaron otros dos eventos tromboembólicos asociados al mismo lote.

Esta situación llevó a que el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), revisara los datos sobre todos los casos disponibles de acontecimientos tromboembólicos ocurridos en relación temporal con la administración de esta vacuna, y en particular a una evaluación exhaustiva de los casos notificados de trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) y coagulación intravascular diseminada (CID). Estos eventos son muy poco frecuentes en la población general y la mayoría de los casos analizados tienen la particularidad de cursar con cifras bajas de plaquetas en sangre (trombocitopenia).

**Hasta el 22 de marzo, en la Unión Europea y el Reino Unido, se habían identificado 62 casos de TSVC y 24 de trombosis de venas esplácnicas (TVE), de los cuales 18 fallecieron. Hasta esa fecha, 25 millones de personas habían recibido esta vacuna. La mayoría de estos reportes se presentaron en personas menores de 55 años y en mujeres.**

El número de casos notificados de estos cuadros se ha comparado con las tasas de incidencia de estos acontecimientos en la población general. Esta comparación ha mostrado números más altos en el conjunto de todas las personas vacunadas, pero no en las personas de mayor edad. Por lo tanto, aunque no se ha demostrado una relación causal entre estos eventos y la vacunación, tampoco puede ser excluida, y requiere seguir con la investigación<sup>1,3</sup>.

En base a la evolución y patrón de los casos, el foco de la señal cambió de los eventos tromboembólicos generales a específicos, especialmente TSVC con trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada<sup>4</sup>.

## 2. Medidas tomadas por agencias reguladoras internacionales.

### Agencia Europea de Medicamentos (EMA):

<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

El PRAC de la EMA, en base a las investigaciones que ha venido realizando desde el mes de marzo cuando se dieron a conocer los primeros reportes de trombos, ha concluido el día 7/04/2021 que los eventos inusuales que asocian la presentación de coágulos de sangre con trombocitopenia, deben incluirse como efectos secundarios que se presentan en una muy rara frecuencia, en la información técnica de la vacuna COVID-19 AstraZeneca.

**Si bien hasta ahora, la mayoría de los casos notificados han ocurrido en mujeres menores de 60 años dentro una ventana de tiempo de 2 semanas posteriores a la vacunación, según la evidencia actualmente disponible, no se han confirmado factores de riesgo específicos. En línea con esta falta de evidencia, el PRAC (de la EMA) ha solicitado nuevos estudios y enmiendas a los que están en curso, para obtener mayor información y tomar las acciones que sean necesarias.**

Asimismo, el PRAC recomendó la actualización de las advertencias de la vacuna estableciendo la descripción de los eventos, **que los casos notificados habían ocurrido principalmente en mujeres menores de 55 años y que se debía evaluar el riesgo-beneficio en personas a ser vacunadas que tengan riesgo de eventos tromboembólicos** (ej. uso de anticonceptivos orales, o historia previa de eventos, entre otros). **Recomendó además descartarse la presencia de infección de COVID-19 como evento causal.**

El PRAC destaca la importancia de un tratamiento médico especializado inmediato ante la presencia de este tipo de evento. Al reconocer los signos de coágulos sanguíneos y trombocitopenia, el paciente debe recibir tratamiento en el más breve tiempo posible para que los profesionales de la salud puedan ayudar a los afectados en su recuperación y evitar posibles complicaciones.

**La evaluación científica de la EMA considera que los beneficios de la inmunización con la vacuna AstraZeneca siguen superando los posibles riesgos, por lo que respalda su uso durante la actual campaña de vacunación.**

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS.**

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI\\_MUH\\_FV-04-2021-AZ-actualizacion.pdf?x35385](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-04-2021-AZ-actualizacion.pdf?x35385)  
<https://www.vacunacovid.gob.es/preguntas-y-respuestas/que-debo-saber-sobre-la-vacuna-de-astrazeneca-frente-al-covid-19>

De manera adicional al pronunciamiento de la PRAC, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) señala medidas adicionales a nivel nacional para asegurar que la campaña de vacunación se ajuste para obtener los máximos beneficios. **Considerando que la aparición de estos cuadros es muy poco frecuente, y que los estudios con esta vacuna han mostrado que es eficaz en la prevención de la transmisión y en la reducción del riesgo de hospitalización y muerte debido a la COVID-19, la AEMPS no suspende el proceso de vacunación. No obstante, insta a los profesionales de salud a poner énfasis en vigilar la posible aparición de signos y síntomas de eventos trombóticos y trombocitopenia, de manera de asegurar un diagnóstico y tratamiento precoz. También, hace un llamado a la población en general a estar alerta y buscar atención médica si se presentan síntomas tales como: dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón o dolor en una pierna, dolor abdominal persistente, dolor de cabeza intenso y persistente o que empeora más de 3 días después de la vacunación, visión borrosa o doble, múltiples hematomas pequeños, manchas rojizas o violáceas en la piel.**

### **Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA)**

<https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>

El *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) ha recomendado la administración de vacunas alternativas a la de AstraZeneca en personas menores de 30 años, después de detectar el posible vínculo entre trombos en adultos jóvenes, por lo que considera que, **los adultos menores de 30 años, sin condiciones de salud subyacentes que los pongan en mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19, se les ofrezca una vacuna alternativa COVID-19, si está disponible. En caso que un individuo menor de 30 años lo desee, podrá tomar una decisión informada para recibir la vacuna AstraZeneca COVID-19.**

### **Administración de Productos Terapéuticos (TGA):**

<https://www.tga.gov.au/media-release/astrazeneca-chadox1-s-covid-19-vaccine#resources>

La Agencia Australiana de Medicamentos se encuentra investigando un posible vínculo entre los trastornos de coagulación asociados a bajos niveles de plaquetas en sangre y la vacuna COVID-19 AstraZeneca. Se ha notificado un caso en Australia de un evento similar a los notificados en Europa. **La evidencia, hasta la fecha, indica que estos eventos son de muy rara frecuencia.**

La TGA señala que, si bien la EMA ha sugerido un posible vínculo entre la vacuna AstraZeneca y los casos inusuales de TSVC y abdomen, y en algunas arterias, asociados a trombocitopenia, no se ha establecido firmemente una asociación con el sexo de quien es inoculado, a pesar que se ha observado que la mayoría de los eventos fueron presentados en mujeres menores de 60 años, dentro de las 2 semanas posteriores a la vacunación. Una explicación alternativa para el mayor número de informes de casos en mujeres es que en varias cohortes vacunadas con la vacuna AstraZeneca (por ejemplo, trabajadores de la salud) **hay significativamente más mujeres que hombres.**

Adicionalmente, el Grupo Asesor Técnico Australiano sobre Inmunización (ATAGI, por sus siglas en inglés) señala:

- La vacuna COVID-19 de Pfizer (Comirnaty) se prefiera a la vacuna COVID-19 AstraZeneca en adultos menores de 50 años. Esta recomendación se basa en el riesgo creciente de resultados graves de COVID-19 en adultos mayores (y por lo tanto, un mayor beneficio de la vacunación) y un riesgo potencialmente mayor de trombosis con trombocitopenia después de la vacuna AstraZeneca en menores de 50 años.
- **La vacuna COVID-19 AstraZeneca se puede utilizar en adultos menores de 50 años cuando los beneficios superen claramente el riesgo para esa persona y la persona haya tomado una decisión informada basada en la comprensión de los riesgos y beneficios.**
- **Las personas que han recibido la primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca sin efectos adversos graves, pueden recibir la segunda dosis, incluidos los adultos menores de 50 años.**

### **Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)**

<https://www.invima.gov.co/web/guest/estado-sobre-el-reporte-de-eventos-adversos-presuntamente-asociados-al-uso-de-la-vacuna-contra-covid-19-desarrollada-por-astrazeneca?redirect=%2Farticulos-de-interes-coronavirus-covid-19>

El INVIMA, como autoridad sanitaria, acoge las recomendaciones de la OMS y la EMA, razón por la cual solicitó a la compañía farmacéutica que incluya dentro de la información presentada para la Autorización de Uso de Emergencia en Colombia, la posible presentación de este tipo de eventos adversos. Todo lo anterior dado que se

mantiene el balance beneficio/riesgo favorable a la aplicación de la vacuna, frente a los eventos adversos muy raros reportados recientemente en Europa.

En coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia tendrá en cuenta las recomendaciones emitidas por la EMA dirigidas tanto a los profesionales de la salud como a la población general que reciba la vacuna, así como las precauciones y advertencias incluidas en la Autorización de Uso de Emergencia emitida por el INVIMA.

En el trámite para la obtención de la Autorización de Uso de Emergencia la compañía farmacéutica AstraZeneca añadió documentos relacionados con la seguridad del medicamento biológico en donde se establece dentro de las advertencias y precauciones lo siguiente "(...) *se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de coagulación, o a personas que están recibiendo tratamiento de anticoagulación, debido a que puede ocurrir sangrado o formación de hematomas después de una administración intramuscular en estos individuos*".

#### **Health Canada**

<https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>

En base a la información previamente emitida por la EMA, el Comité Nacional Asesor de Inmunizaciones de Canadá propuso a la Agencia de Salud Pública de Canadá **suspender el uso de la vacuna de AstraZeneca en las personas menores de 55 años. Esta recomendación fue realizada mientras está pendiente el resultado de la evaluación que está realizando Health Canada.** No se han reportado eventos en Canadá, sin embargo, se está evaluando y solicitando información a la compañía farmacéutica y a las autoridades reguladoras internacionales.

#### **Alta Autoridad de Salud (HAS) Francia**

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca)

La HAS recomendó que la vacuna AstraZeneca se reserve para personas mayores de 55 años. Adicionalmente, señaló que no es recomendable administrar la segunda dosis en personas menores de 55 que ya hayan recibido la primera dosis de la vacuna AstraZeneca. Sin embargo, dado que la protección otorgada por una sola dosis de esta vacuna disminuye con el tiempo, es necesario complementar la protección de la vacuna de las personas menores de 55 años que recibieron una primera dosis de la vacuna AstraZeneca con una dosis de una de las vacunas de ARNm actualmente disponibles en Francia ([vacuna COMIRNATY®](#) o [Covid-19 Moderna](#)), con un intervalo de 12 semanas entre dosis.

Finalmente recomienda realizar un estudio expedito para evaluar en tiempo real la respuesta inmune conferida por el calendario de vacunación mixto recomendado, así como el seguimiento de la farmacovigilancia específica de las personas vacunadas con la vacuna AstraZeneca y luego con una vacuna de ARNm.

### 3. Pronunciamiento de otras organizaciones internacionales.

**Tomando en cuenta que los beneficios de la vacuna superan los riesgos, la OPS/OMS recomienda a todos los países que continúen utilizando la vacuna de AstraZeneca para enfrentar la COVID-19 mientras se investigan los eventos mencionados. Asimismo, recomienda que se haga un seguimiento de la seguridad de todas las vacunas contra la COVID-19 y que fomenten la notificación e investigación de presuntos eventos adversos<sup>1</sup>.**

Por otra parte, el 7 de abril de 2021, **el Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas** (GACVS, por sus siglas en inglés) a partir de la información considerada destacó que, **aunque esta relación de eventos con la vacuna es plausible, no está confirmada, y se necesitan estudios especializados adicionales que permitan caracterizar mejor la potencial relación entre la vacunación y los factores de riesgo<sup>1</sup>.**

### 4. Riesgo de trombosis en combinación con trombopenia.

Luego de la inmunización con la vacuna SARS-CoV-2 ChAdOx1-S recombinante de AstraZeneca, se ha observado con muy rara frecuencia, una combinación de trombosis con trombocitopenia, en muchos casos acompañada de sangrado.

La TSVC es un evento muy raro, que no se ha asociado con anterioridad a la vacunación, pero sí como una complicación de la COVID-19<sup>5</sup>. **En la literatura se describe una prevalencia de 1,32 a 1,57 por cada 100.000 persona-año.** Los adultos jóvenes tienen 10 veces más riesgo de padecer TSVC que la población pediátrica, con excepción de la población neonatal de riesgo, que representa 43% en las series de TSVC. **Un estudio epidemiológico retrospectivo, efectuado entre los años 2006 y 2013 se describió que la edad promedio de los pacientes que padecieron de TSVC fue de 42 años y en su mayoría mujeres, cuya frecuencia se incrementa 3,7-5,3 veces más que en el sexo masculino.** Adicionalmente, dentro de los resultados de un **estudio multicéntrico, la edad promedio de los pacientes que presentaron esta patología fue de 37 años y el 62% fueron mujeres;** entre las conclusiones relevantes del estudio se encontró **la asociación con administración anticonceptivos orales, que incrementan el RR incluso 7,06 veces, y la migraña, que incrementa 4,87 veces el RR de TSVC<sup>6</sup>.**



Los factores de riesgo descritos para la CVST son: condiciones pro-trombóticas (genéticas o adquiridas), anticonceptivos orales, embarazo y periodo de post-parto, cáncer, infecciones y precipitantes mecánicas como punción lumbar<sup>4</sup>.

Los eventos presentados con la vacuna de AstraZeneca fueron, en su mayoría, en mujeres menores de 55 años de edad. Sin embargo, esta situación puede reflejar el mayor uso de esta vacuna en dicha población, por lo que no está establecido que exista una relación con una edad o sexo determinados. Algunos casos han tenido desenlace fatal<sup>4,8</sup>. La tasa de notificación varía entre 1 y 2 casos por 100.000 dosis. En Alemania, por ejemplo, informan de 1/100.000, pero en el Reino Unido es de 1/600.000<sup>7</sup>.

La causa subyacente de este síndrome no se ha confirmado, sin embargo, el patrón y mecanismo que ha sido sugerido en estos casos es el de una condición llamada Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)<sup>5</sup>. Dada la semejanza clínica con la HIT, la cual se debe a la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4 (anti-PF4/HEP), que secundariamente activa las plaquetas y la coagulación y finalmente produce un aumento en la formación de trombina, es necesario señalar que ninguno de los pacientes había recibido heparina antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de trombosis. El síntoma principal de la HIT es una trombocitopenia brusca, con una caída del 50% en el recuento plaquetario con respecto a los valores basales, y/o complicaciones trombóticas que aparecen 5 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina<sup>9</sup>. La incidencia de esta reacción adversa se estima entre <0,1% y el 7%, dependiendo de la duración de la exposición a la heparina, del tipo de heparina (HNF o HBPM) y del tipo de ingreso, si es de causa médica o quirúrgica<sup>10</sup>.

Los anticuerpos anti-PF4/HEP son extremadamente infrecuentes en individuos sanos (0,3-0,5%) según lo evaluado en grandes estudios de donantes de bancos de sangre, pero aumenta a 8-17% en pacientes con patología médica y quirúrgica expuestos a heparinas no fraccionadas. Además del tipo de heparina, otros factores como el tipo de cirugía, grado de trauma, tiempo desde la primera dosis, índice de masa corporal, sexo o situaciones fisiológicas como el embarazo, serían responsables no sólo de la inmunogenicidad variable sino también del desarrollo de trombocitopenia y trombosis en estos pacientes. Además, la infección y la inflamación quirúrgica también pueden dar lugar a una "HIT espontánea", una variante clínica sumamente rara que ocurre sin una exposición previa a la heparina en la que la trombocitopenia y/o la trombosis se asocian a anticuerpos anti-PF4/HEP positivos debido a que el PF4 se puede unir a otros polianiones (DNA, RNA, glicosaminoglicanos o lipopolisacáridos bacterianos) que son liberados post cirugía mayor o infecciones bacterianas generando estos anticuerpos anti PF4-polianiones<sup>9</sup>.

En este escenario, es importante señalar, sobre todo al equipo médico, que los antecedentes emanados por las agencias internacionales describen que se generan estos trombos en lugares poco usuales, como el cerebro o en el abdomen, y que la trombocitopenia comienza aproximadamente de 5 a 20 días posterior a la vacunación.

**TSVC y TVE:** Las trombosis venosas pueden ocurrir en cualquier sector del organismo; lo más frecuentes son tromboembolismos pulmonares y trombosis venosas profundas de miembros inferiores. Raramente ocurren en miembros superiores, senos y venas cerebrales y venas del sector esplácnico. Es por esto que es fundamental reconocer precozmente las trombosis en sitios inusuales e iniciar el tratamiento adecuado, ya que éstas pueden ser muy severas, con una importante morbi-mortalidad. Adicionalmente, representan un desafío clínico y terapéutico ya que no existen ensayos clínicos debido a su baja frecuencia<sup>11</sup>.

**TSVC:** Es una enfermedad grave pero potencialmente tratable, y a diferencia de la enfermedad vascular cerebral arterial, afecta de manera más frecuente a adultos jóvenes. La forma de inicio del cuadro es altamente variable y suele presentar manifestaciones como cefalea, déficit focal (motor o sensitivo), crisis convulsivas, papiledema y estupor-coma. La forma de inicio también depende además del seno venoso o venas afectadas. Es un proceso dinámico que se caracteriza por estenosis venosa progresiva, desarrollo de colaterales y recanalización subsecuente, por lo que se observa una gran variedad de manifestaciones que dificultan el diagnóstico. De acuerdo con algunos estudios, se considera que la hemorragia intracraneal en el momento del diagnóstico es un factor de mal pronóstico, ya que aumenta el riesgo de muerte y de discapacidad residual. Al igual que la hemorragia, las crisis convulsivas parecen constituir un factor de mal pronóstico además de que se presentan con mayor frecuencia cuando existe hemorragia intracraneal<sup>11</sup>.

**TVE:** Es un evento poco frecuente **cuya incidencia estimada se sitúa en torno a los 5 casos por 10.000 habitantes**, aunque es posible su infraestimación, dado que la detección incidental de la misma no es extraña. Todos los componentes de la TVE tienen en común la aparición de una trombosis venosa a nivel abdominal, pero los factores de riesgo, tanto locales como sistémicos, difieren en gran medida. Ocurre lo mismo con el pronóstico y con el tratamiento. El tratamiento de la TVE es un tema controvertido. No existen ensayos clínicos aleatorizados acerca de la anticoagulación en estos pacientes. Su uso se basa en estudios observacionales, tanto retrospectivos como prospectivos que han proporcionados las bases de las recomendaciones recogidas en las Guías Clínicas. La eficacia del tratamiento anticoagulante, así como su seguridad, parece depender en enorme medida de la causa de la trombosis. En definitiva, la TVE es un evento hasta ahora considerado poco frecuente, pero cuya incidencia parece



incrementarse en las últimas décadas, probablemente con la realización de estudios radiológicos altamente sensibles<sup>12,13</sup>.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y/o trombocitopenia. Los vacunados deben ser instruidos para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de piernas, dolor abdominal persistente después de la vacunación. Además, cualquier persona que después de la vacunación, presente síntomas neurológicos, como dolores de cabeza intensos o persistentes o visión borrosa o que experimente múltiples pequeños hematomas en la piel (petequias) en un lugar diferente al de la vacunación después de unos días, debe buscar atención médica inmediata<sup>7</sup>.

En resumen, es necesario considerar que hay diferentes factores que pueden incrementar el riesgo de tromboembolismo venoso, predisponer a un evento tromboembólico, entre los que se destacan:

COVID-19<sup>14,15</sup>:

Embolismo pulmonar: 16,5% de los pacientes con COVID-19

Trombosis venosa profunda: 14,8% de los pacientes con COVID-19

TSVC: 39 casos por millón de pacientes con COVID-19

Anticonceptivos orales combinados<sup>16</sup>:

Se asocian con un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso. Dependiendo del progestágeno que lo contiene, el riesgo de desarrollar un evento de este tipo se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 1: Riesgo de tromboembolismo asociado con los anticonceptivos hormonales combinados (AHC), de acuerdo al progestágeno que contiene en su formulación.

Progestágeno contenido en AHC	Riesgo
Levonorgestrel, noretisterona, norgestimato	5-7
Etonogestrel, norelgestromin	6-12
Drospirenona, gestodeno, desogestrel, ciproterona	9-12
Clormadinona, dienogest, nomegestrol	No conocido aún*

*\*Estudios adicionales están en curso o planificados para obtener información suficiente para estimar el riesgo de estos productos.*

Adicionalmente, es importante señalar que existen estudios que han mostrado un incremento del riesgo de CVST en pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales, calculándose un OR de 5,59 (IC 95% [3,95 to 7,91]; P <0,001)<sup>17</sup>.

Tabaquismo<sup>18</sup>:

El hábito tabáquico tiene un riesgo relativo (RR) de trombosis venosa de 1,43; [IC 95% 1,28-1,60]. El mismo se incrementa mucho en mujeres jóvenes fumadoras que reciben anticonceptivos orales (RR de 8,8), comparado con mujeres no fumadoras que no toman anticonceptivos.

Es importante señalar que la tasa de notificación para la vacuna AstraZeneca varía entre 1 y 2 casos por 100.000 dosis, y que el análisis de eventos observados sobre esperados (análisis O/E) realizado por el fabricante señalan que es una cifra que está por debajo de la tasa esperada, esta información debe ser interpretada con cautela, debido a que hace falta una mayor precisión en los análisis, por lo que los estudios post-comercialización que se están llevando a cabo, pueden entregar información valiosa para esclarecer esta señal.

## 5. Publicaciones Científicas.

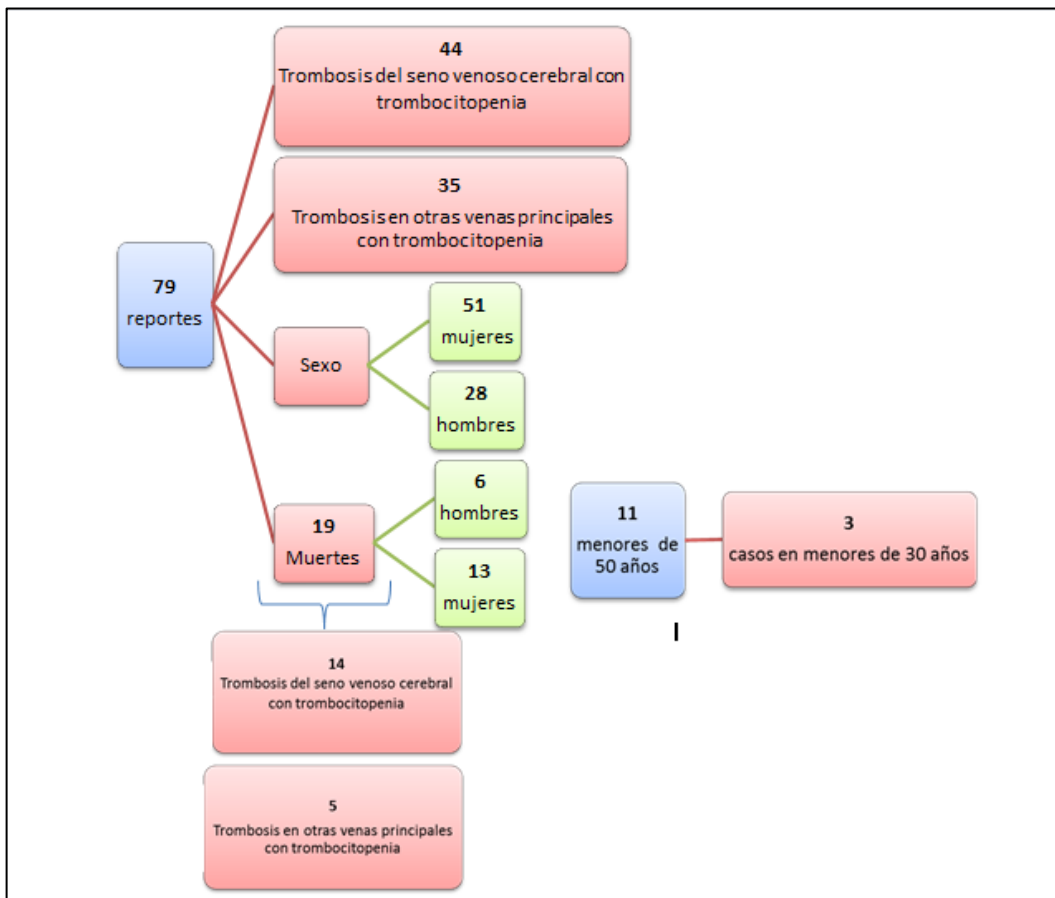
Se ha publicado en NEJM un estudio de serie de casos de pacientes que fueron inoculados con la vacuna de AstraZeneca, presentándose los siguientes eventos: 5 casos de tromboembolismo venoso severo en sitios poco comunes y trombocitopenia concomitante que ocurrió 7 a 10 días posterior la vacunación. Cuatro pacientes tuvieron TSVC severa con hemorragia intracraneal y desenlace fatal en tres de ellos. En estos casos se descartó la presencia de púrpura trombocitopénica trombótica y púrpura trombocitopénica inmune debido a la ausencia de hemólisis y a la buena respuesta que se obtuvo en la transfusión de plaquetas, respectivamente. Un común denominador en 5 pacientes fue el nivel elevado de anticuerpos a complejos PF4-polianión. Debido a esto se propone que estos casos representan una variante espontánea relacionada con la vacuna de una trombocitopenia inducida por heparina a la cual los autores del estudio denominan trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna (VITT, por sus siglas en inglés).<sup>19</sup>

Aunque ocurre en raros casos, VITT es un nuevo fenómeno con efectos devastadores para adultos jóvenes y sanos que requiere de un análisis beneficio/riesgo. Los hallazgos encontrados en este estudio pueden ser más frecuentes que pueden ser encontrados en estudios previos sobre la seguridad de la vacuna ChAdOx1, por lo que requiere de mayor investigación<sup>19</sup>.

## 6. Notificación de ESAVI.

**Es importante señalar que las notificaciones de ESAVI, son eventos que no tienen necesariamente una relación causal con la vacuna administrada, por lo tanto, no son demostrables de causalidad propiamente tal, siendo papel de los Centros Nacionales de Farmacovigilancia de las Agencias Reguladoras analizarlos para entregar a la población la correcta interpretación.**

La Agencia de Medicamentos de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), desde el inicio de la inmunización con la vacuna ChAdOx1 de AstraZeneca al 31 de marzo de 2021, informó 79 casos de trastornos tromboembólicos asociados a trombocitopenia ocurridos después de 4 a 20 días después de la inoculación. De estos casos, 44 corresponden a TSVC, y 35 a trombosis en otras venas principales, ambos asociados a trombocitopenia. En relación a la distribución por sexo, es importante señalar que 51 de los casos corresponden a mujeres y 28 a hombres. En cuanto al desenlace del evento, 19 de los casos resultaron en la muerte del paciente, en una proporción de 13 mujeres: 6 hombres. Cabe señalar que 11 de los 19 casos fatales (14 TSVC, 5 trombosis en otras venas principales) eran personas menores de 50 años, tres de ellas no superaban los 30 (ver figura 1)<sup>20</sup>.



**Figura 1:** Distribución de los reportes de casos de eventos tromboembólicos con la vacuna AstraZeneca en Reino Unido.

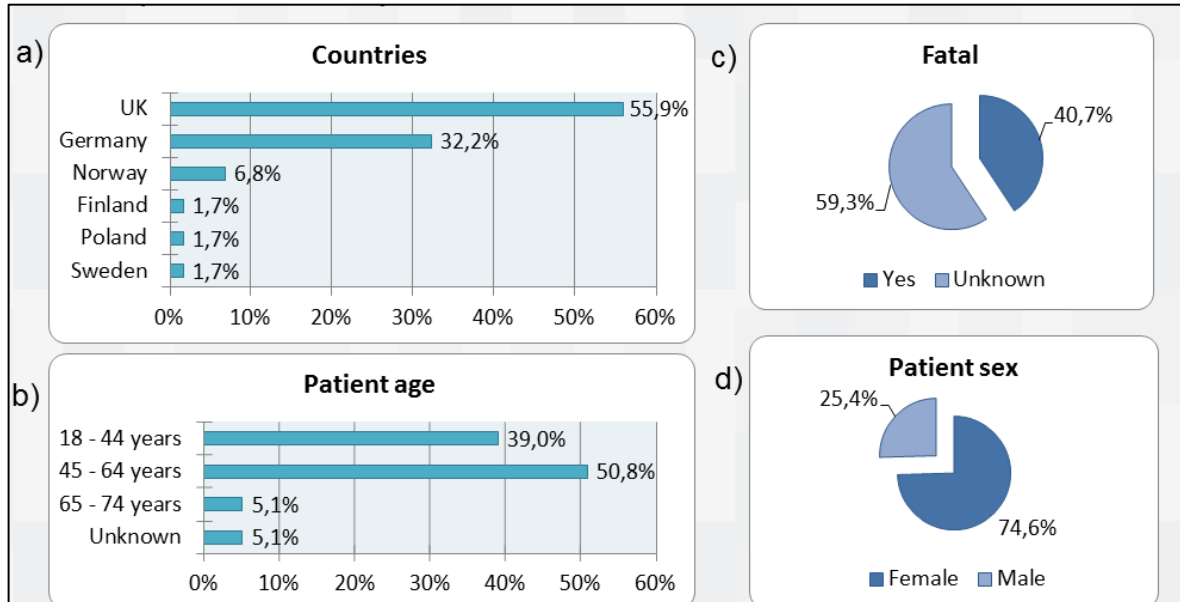
Por otra parte, se realizó la búsqueda en la base de datos mundial de Farmacovigilancia, gestionada por el *Uppsala Monitoring Centre*, centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud, en donde los países miembros comparten parte de la información que reciben en sus Centros Nacionales de Farmacovigilancia<sup>21</sup>. Los criterios de búsqueda fueron los siguientes:

Fármaco: "AstraZeneca COVID-19 vaccine (Trade name)", "COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Trade name)", "Vaxzevria (Trade name)".

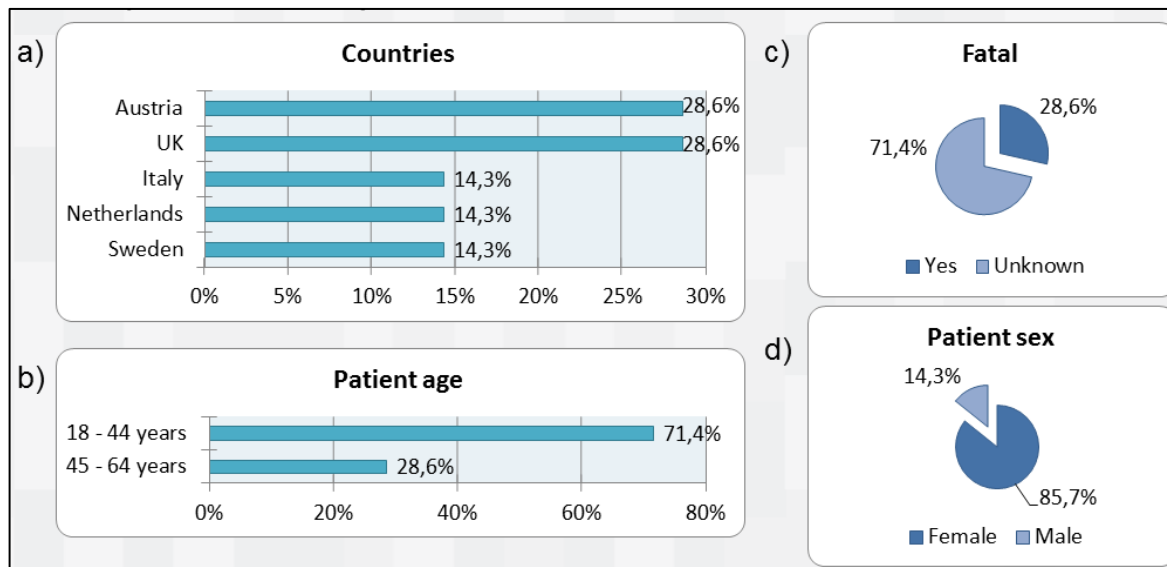
Reacción (MedDRA): (1) "Trombocitopenia (PT) AND Trombosis del seno venoso cerebral (PT)" (2) "Trombocitopenia (PT) AND Trombosis de la vena esplénica (PT)"

De esta manera, para la búsqueda que contiene los términos preferidos (PT, por sus siglas en inglés) del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, por sus

siglas en inglés) número (1), se obtuvieron 59 casos reportados para la vacuna de AstraZeneca, mientras que para el número (2), se obtuvieron 7 resultados. En ambos casos, los casos son notificados desde países europeos, en su mayoría pacientes menores de 65 años y mayoritariamente de sexo femenino (figuras 2 y 3).



**Figura 2:** Distribución de casos notificados de TSV asociado a trombocitopenia para la vacuna AstraZeneca por a)País, b)Edad, c)Desenlace fatal y d) sexo.



**Figura 3:** Distribución de casos notificados de TVE asociado a trombocitopenia para la vacuna AstraZeneca por a)País, b)Edad, c)Desenlace fatal y d) sexo.

## 7. Conclusiones.

En base a la información disponible a nivel internacional, **el balance beneficio/riesgo de la vacuna SARS-CoV-2 ChAdOx1-S recombinante de AstraZeneca, sigue siendo positivo, por lo que sus beneficios superan los posibles riesgos.**

El Subdepartamento de Farmacovigilancia como medida de precaución, recomienda que la vacuna ChAdOx1-S recombinante de AstraZeneca, no sea administrada a

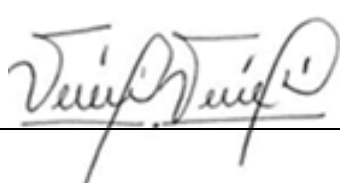
mujeres menores de 55 años, sólo mientras se continúa con la investigación y se esclarecen los antecedentes que la vinculan con un posible riesgo, de muy baja frecuencia de trombosis asociada a trombocitopenia potencialmente grave.

Esta medida es precautoria, y se ha tomado en base a la investigación que sigue en desarrollo de manera paralela al proceso de vacunación de Europa.

**El beneficio de prevenir la COVID-19 grave que provoque la hospitalización, supera el riesgo de trombosis asociada a trombocitopenia, debido a su baja frecuencia y débil relación causal con la vacuna de AstraZeneca descritas hasta la fecha.**

**La incidencia de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda a causa de COVID -19 es de 16,5% y 14,8%, respectivamente. Por otro lado, se ha calculado que cada un millón de pacientes diagnosticados con COVID-19, 39 han presentado TSVC. Todos estos casos, ocurren con mucho mayor frecuencia que los que han sido notificados luego de la vacunación con ChAdOx1-S recombinante de AstraZeneca, que ha sido informado por la EMA como 4,1 casos por millón de dosis administradas<sup>15</sup>.**

**Por último, hay que mencionar que a medida que la cobertura de vacunación aumenta, se hace complejo diferenciar los ESAVI notificados de la prevalencia natural de las enfermedades.**



**Q.F. VERÓNICA VERGARA GALVÁN**  
**JEFA(S) SUBDEPARTAMENTO FARMACOVIGILANCIA**

#### Referencias:

1. OPS/OMS.[En línea] Consideraciones sobre los eventos tromboticos posteriores a la administración de la vacuna de AstraZeneca contra COVID-19 en Europa. [publicado 07/04/2021; citado 09/04/2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19>
2. BASG. [En línea] Incidentes después de la vacunación con la vacuna COVID-19 de AstraZeneca. [publicado 07/03/2021; citado 09/04/2021] Disponible en: <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche->

[nachrichten/detail/zwischenfaelle-nach-impfung-mit-covid-19-impfstoff-von-astrazeneca](#)

3. AEMPS. [En línea] La EMA indica que el balance beneficio/riesgo de la vacuna de AstraZeneca continúa siendo favorable [publicado 12/03/2021; citado 09/04/2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemps/2021-2/la-ema-indica-que-el-balance-beneficio-riesgo-de-la-vacuna-de-astrazeneca-continua-siendo-favorable/>
4. Australian Government. Department of Health. [En línea] Updated ATAGI statement for healthcare providers on a specific clotting condition being reported after COVID-19 vaccination. [publicado 02/04/2021; citado 09/04/2021] Disponible en: <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-healthcare-providers-specific-clotting-condition-reported-after-covid-19-vaccination>
5. Rebolledo D, Domínguez R, González P. Trombosis venosa cerebral: lo que hay que saber. Med Int Méx [En línea] 2019;35(4):537-552. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim194i.pdf>
6. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez P, Jang I-K. Trombocitopenia inducida por heparina. Rev Esp Cardiol.[En línea] 2007;60(10):1071-82. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13111239>
7. EMA.[En línea] Summary of Product Characteristics. Vaxzevria suspension for injection COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). [actualizado abril 2021; citado 09/04/2021] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf)
8. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. [En línea] La EMA mantiene su evaluación favorable pero el Ministerio de Sanidad limita su uso según la edad. [publicado 09/04/2021; citado 09/04/2021] Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-19-astrazeneca>
9. Gallo M, Sánchez A. Hemostasia y Trombosis. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento 2019. [citado: 12/04/2021] Disponible en: [http://www.sah.org.ar/docs/2019/Hemostasia\\_y\\_Trombosis.pdf](http://www.sah.org.ar/docs/2019/Hemostasia_y_Trombosis.pdf)
10. Dolores Vázquez D, Marquesa M, Marques S, Duarte M, Miguel S, Dobao M. Trombocitopenia inducida por heparina: cuando las plaquetas bajas pueden causar trombosis. Medicina Clínica Práctica [En línea] 2019;2(6): 112-114. DOI: 10.1016/j.mcpsp.2019.07.001.
11. Guenther G, Arauz A. Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento. Neurología. [En línea] 2011;26(8):488-498 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485310002343>
12. Pérez A, Montes J, Rivera A. Trombosis venosa esplácnica. Galicia Clin [En línea] 2018; 79 (4): 120-123. DOI:10.22546/50/1862
13. Muñoz, A, García A, Amodeo C, Mato V, del Toro J, Demelo P. Trombosis esplácnicas: Estudio descriptivo de 24 casos. Rev Clin Esp.[En línea]



- 2018;218(Espec Congr):665. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-congresos-xxxix-congreso-nacional-sociedad-espanola-78-sesion-enfermedad-tromboembolica-4911-trombosis-esplacnicas-estudio-descriptivo-de-57004>
14. Suh Y, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* [En línea] 2021; 298:E70–E80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>.
  15. Taquet M, Husain M, Geddes J, Luciano S, Harrison P. Cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a COVID-19 mRNA vaccine. [Pre-print] Disponible en: <https://osf.io/a9jdg/>
  16. Instituto de Salud Pública. [En línea] Boletín de Farmacovigilancia. Recomendaciones para minimizar el riesgo de tromboembolismo asociado a anticonceptivos hormonales combinados. 2017;10. Disponible en: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/10/images/parte06.pdf>
  17. Francesco Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* [En línea] 2006;107(7): 2766-2773. DOI 10.1182/blood-2005-09-3578.
  18. Asadurian P. Exposición al humo de tabaco y trombosis. *Rev. Urug. Cardiol.* [En línea] 2011; 26(3):225-230 Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202011000300010](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202011000300010)
  19. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *NEJM* [En línea] 2021: April 9 [Pre-Print] Disponible en: [nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840?query=RP](https://nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840?query=RP)
  20. GOV.UK. [En línea] MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. [publicado 07/04/2021; citado 09/04/2021] Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots>
  21. UMC. Vigilyze. [accedido: 09/04/2021].Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>