



MRG/MAG/MVV

ACTUALIZACIÓN DE INFORME TÉCNICO

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

1. ANTECEDENTES:

Una serie de alertas de seguridad internacionales fueron emitidas en los meses de marzo y abril, por parte de diferentes Agencias Reguladoras de alta vigilancia del mundo, en relación a los eventos trombóticos con trombocitopenia informados en pacientes que habían recibido la vacuna COVID-19 de AstraZeneca. Esta preocupación mundial y también nacional, quedó evidenciada en el Informe Técnico del Subdepartamento de Farmacovigilancia N° 11 "Vacuna Sars-Cov-2 Chadox1-S Recombinante de Astrazeneca y Casos de Eventos Trombóticos Combinados con Trombocitopenia" de fecha 19 de abril de 2021¹, en donde se recomendó que la vacuna COVID-19 AstraZeneca no fuese administrada a mujeres menores de 55 años, mientras se continuaba con la investigación y se esclarecían los antecedentes que la vinculaban con un posible riesgo potencialmente grave, de muy baja frecuencia, de trombosis asociada a trombocitopenia.

A raíz de la notificación de un ESAVI (Evento Supuestamente Atribuible a Vacunación e Inmunización) recibido el día martes 1° de junio de 2021, que afectó a un hombre de 31 años, quien presentó un cuadro de trombosis y trombocitopenia, siete días posteriores a la administración de la primera dosis con la vacuna de AstraZeneca, el MINSAL como autoridad sanitaria, ha decidido de manera preventiva y proactiva, modificar la edad de administración de esta vacuna en hombres, restringiendo su administración en menores de 45 años. Esta medida fue ratificada por el ISP³, y se evaluaría en los días siguientes para entregar las directrices que fueran necesarias para abordar este tema².

El ESAVI presentado a nivel nacional, fue analizado por el Equipo de Expertos de Farmacovigilancia en Vacunas del ISP, utilizando la definición de caso provisional para estos eventos tromboembólicos asociados con la trombocitopenia como "Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia" de Brighton Collaboration³, concluyendo que este evento es **consistente** con la administración de la vacuna, vale decir, está relacionado con ella. Es importante mencionar que este efecto adverso está descrito en la ficha

informativa de la vacuna AstraZeneca publicada por el ISP, y se presenta con una frecuencia muy rara ($< 1/10.000$)⁴.

2. REPORTE DE CASOS DE STT ASOCIADOS A VACUNA ASTRAZENECA A NIVEL INTERNACIONAL.

Hasta el 5 de mayo de 2021, Reino Unido ha vacunado a 7,5 millones de personas con dos dosis de Vaxzevria, con ocho casos de STT después de la segunda dosis. Esto es contrario al contexto de un total de 23,3 millones de dosis (tanto la primera como la segunda) de AstraZeneca administradas en el Reino Unido, con un estimado de 10,9 casos de STT por millón de dosis. Sin embargo, los datos de la tarjeta amarilla del Reino Unido (el sistema utilizado para recopilar y monitorear información sobre problemas de seguridad relacionados con medicamentos o dispositivos médicos en el Reino Unido) descritos anteriormente no se pueden usar para establecer tasas de efectos secundarios o comparar el perfil de seguridad de las vacunas COVID-19 cómo muchos factores pueden influir en la notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM).⁵

Según el Informe semanal de seguridad de las vacunas COVID-19 actualizado al 10 de junio de 2021, TGA (*Therapeutics Goods Administration*) de Australia, los casos evaluados como STT después de la vacuna AstraZeneca llegaron a un total de 48. De estos, 35 casos están confirmados y 13 son probables.⁶

En Canadá Hasta el 28 de mayo de 2021 hubo 50 casos de STT, según definición de caso de *Brighton Collaboration*³, con reportes presentados a la Agencia de Salud Pública de Canadá o a la agencia de medicamentos Health Canada⁷ :

- 46 casos recibieron vacunas COVISHIELD / AstraZeneca, tres recibieron una vacuna Pfizer y uno recibió una vacuna Moderna. El inicio de los síntomas varió de 1 a 52 días después de la vacunación.
- 31 eran hombres (rango de edad de 34 a 81 años), 18 eran mujeres (rango de edad de 44 a 88 años)], y no se especificó la edad y el sexo de uno.
- 45 reportes fueron después de la primera dosis de vacuna, y uno fue después de la segunda dosis de vacuna; 4 reportes no indicaron la dosis.
- 31 reportes con resultados de laboratorio que mostraban la presencia de anticuerpos del factor plaquetario (PF) 4, lo que indica Trombocitopenia Inmunitaria Protrombótica Inducida Por Vacuna.
- 6 personas murieron.

3. ACTUALIZACIÓN DE MEDIDAS TOMADAS POR AUTORIDADES SANITARIAS INTERNACIONALES.

A partir del conocimiento de los casos de Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) asociados a la vacuna AstraZeneca en marzo del presente año, y a la evaluación que realizó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), a través de su Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), diversos países a través de sus Ministerios, Comité Asesores en Inmunización y agencias reguladoras de medicamentos, consideraron distintas medidas para abordar este riesgo. A continuación se entrega un cuadro resumen de las principales:

	Restricción por sexo	Restricción por edad	Suspensión de la vacunación	Observaciones
EMA	-	-	-	Evaluado por la PRAC (abril)
Canadá	-	-	-	Comité Asesor de inmunización indica no usar <55 años
Colombia	-	-	-	Sigue directrices de EMA
Australia	-	Menores de 50 años	-	-
Reino Unido	-	Menores de 30 años	-	-

Figura 1: Medidas tomadas en relación a la administración de la vacuna de AstraZeneca^{8,9,10,11,12}.

En su evaluación, la EMA ha actualizado, con fecha 02 de junio de 2021, el Resumen de las Características del Producto (SmPC, por sus siglas en inglés) de la vacuna Astrazeneca (Vaxzevria) con la siguiente información: ¹³

- Vaxzevria está contraindicada en personas que han experimentado Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) después de la vacunación previa con Vaxzevria
- El cuadro de STT requiere un manejo clínico especializado. Los profesionales de la salud deben consultar la orientación aplicable y / o consultar a especialistas (por ejemplo, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta condición.
- Las personas diagnosticadas con trombocitopenia dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación con Vaxzevria, deben ser investigadas activamente para detectar signos de trombosis. De manera similar, las personas que presentan

trombosis dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación deben evaluarse para detectar trombocitopenia.

Indicación terapéutica: La vacuna AstraZeneca está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas mayores de 18 años.

4. RECOMENDACIONES DE LOS PAÍSES DE LA UNIÓN EUROPEA (UE) Y ÁREA ECONÓMICA EUROPEA (EEA) SOBRE VACUNACIÓN COVID-19 CON VACUNA VAXZEVRIA (ASTRAZENECA)⁵:

Una encuesta realizada en 30 países de la UE/EEA, mostró las diferentes recomendaciones que se han adoptado para administrar la vacuna de AstraZeneca. Los resultados señalan que en 15 países **se restringió el uso de la vacuna por grupo etario. No obstante, la restricción tuvo una amplia variación de edades, abarcando un rango que va entre los 30 años hasta los 65 años y más.** Otros países no realizaron restricciones por grupo etario, pero sí por condiciones específicas de pacientes, debido a sus potenciales factores de riesgo, entre las que se encuentran las embarazadas. Bulgaria, recomendó que su aplicación no se realizara en mujeres. (ver figura 2).

Cabe señalar que tres países: Dinamarca, Noruega y Eslovaquia suspendieron el uso de esta vacuna^{5,14}, mientras que Liechtenstein es el único país de los encuestados que no la estaba utilizando.

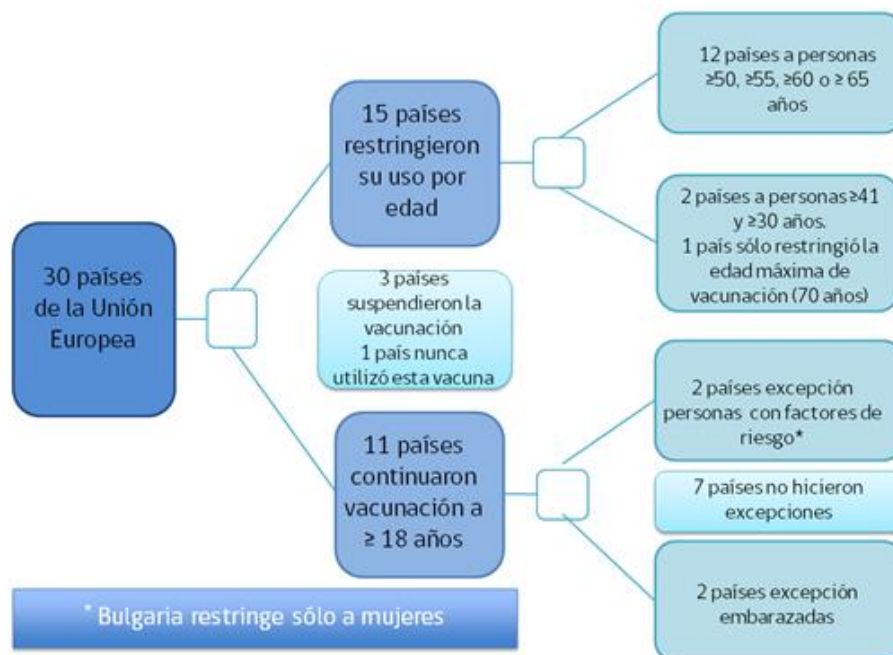


Figura 2. Recomendaciones de los países de la UE/EEA en relación a la administración de la vacuna de AstraZeneca.

5. RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE SEGUNDAS DOSIS CON LA VACUNA DE ASTRAZENECA:⁵

La evidencia disponible se ha evaluado considerando las siguientes opciones para la administración de la segunda dosis:

- Segunda dosis de AstraZeneca para todas las personas que recibieron una primera dosis de Vaxzevria;
- Finalización del calendario de vacunación con una vacuna de ARNm;
- Finalización del calendario de vacunación con otra vacuna basada en vectores adenovirales;
- No se administra ninguna dosis adicional.

Segunda dosis de AstraZeneca para todos los que recibieron la primera dosis:

Esta recomendación está respaldada por el Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la EMA. En su comunicación del 23 de abril de 2021, el CHMP recomendó "Continuar administrando una segunda dosis de AstraZeneca entre 4 y 12 semanas después de administrar la primera de acuerdo con la información del producto". Hasta el momento, no hay evidencia del riesgo de STT después de la segunda dosis de Vaxzevria. El Comité concluyó que "no ha habido suficiente exposición y tiempo de seguimiento para determinar si el riesgo de coágulos sanguíneos con plaquetas bajas en sangre después de una segunda dosis será diferente del riesgo después de la primera dosis. En la actualidad, no hay datos o son limitados para cambiar las recomendaciones actuales".

Cumplimiento del calendario de vacunación con una vacuna de ARNm:

Existe alguna evidencia sobre la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de esquemas mixtos de ensayos clínicos, y también algunos ensayos en curso, como se detalla a continuación. Se puede esperar una buena respuesta inmune combinando diferentes Vacunas COVID-19, ya que todas las vacunas autorizadas inducen una respuesta inmunitaria contra la proteína Spike del SARS-CoV-2, y se espera que la mezcla de vacunas pueda potencialmente estimular las respuestas inmunitarias en el proceso.

Debido a la señal de STT después de la vacunación con Vaxzevria, algunos países de la UE/EEA han comenzado a recomendar una segunda dosis de una vacuna de ARNm (Comirnaty o COVID-19 Vaccine Moderna) a las personas que recibieron la primera dosis de Vaxzevria. Algunos de los argumentos incluyen los siguientes:

- Datos adquiridos del desarrollo de otras vacunas antivirales. La estrategia heteróloga prime-boost es ampliamente estudiada en el contexto del desarrollo de muchas vacunas, incluidas las vacunas contra el VIH (donde se pretende inducir una respuesta de linfocitos T), vacunas contra la hepatitis B o C, vacunas contra el VPH y la influenza, y más recientemente estudios que llevaron a la autorización de comercialización de dos vacunas contra el virus del Ébola.
- Las vacunas contra el SARS-CoV-2, independientemente de las plataformas, se dirigen al mismo antígeno (proteína spike).
- Estudios realizados en modelos animales, donde probaron estrategias heterólogas de impulso primario combinando vector adenoviral y vacunas de ARNm, indicaron una respuesta inmune reforzada.
- Concepto similar al de la vacunación de individuos seropositivos al SARS-CoV-2, es decir, estudios sobre vacunación de dosis única en personas previamente infectadas.

Un ensayo clínico se lanzó en el Reino Unido (Com-COV) en febrero de 2021, para evaluar la respuesta inmune, la eficacia y seguridad de un calendario mixto de vacunas COVID-19. Durante la primera etapa, se administró Vaxzevria (AstraZeneca), seguida de Comirnaty (Pfizer), y viceversa, con pautas posológicas de cuatro o 12 semanas. En abril, el ensayo se amplió para incluir la Vacuna Moderna COVID-19 y NVX-CoV2373 de Novavax. El estudio durará un año, pero los datos de reactividad inicial y de seguridad se publicaron recientemente. El resultado de este estudio indica un perfil de seguridad menos favorable para un programa heterólogo en comparación con un programa autólogo, en vista de que se encontró que las personas que recibieron una vacuna diferente para la segunda dosis tuvieron un incremento de los síntomas como fiebre entre las 24 y 48 horas siguientes a la vacunación. El resultado inmunológico de este ensayo estará disponible en junio de 2021.

Adicionalmente, en el mes de abril de 2021, se dio inicio al ensayo clínico español denominado CombivacS, con la participación de 663 personas menores de 60 años que habían recibido una primera dosis de la vacuna AstraZeneca. Dos tercios de los participantes fueron seleccionados al azar para recibir la vacuna de Pfizer-BioNTech, al menos ocho semanas después de su primera dosis, y los restantes 232 participantes se asignaron al grupo control, que aún no ha recibido el refuerzo respectivo ¹⁵.

Los resultados preliminares de este ensayo indican que después de la segunda dosis, los participantes del grupo vacunado desarrollaron niveles de anticuerpos mucho más altos, y con capacidad neutralizante del SARS-CoV-2 en pruebas de laboratorio. El aumento en el título de anticuerpos parece ser mayor que los generados por la mayoría de las personas que reciben dos dosis de la vacuna AstraZeneca, según datos obtenidos

en ensayos anteriores. Respecto a la reactogenicidad, indican que mantuvo un perfil similar a lo ya señalado para la vacuna Comirnaty (Pfizer) en regímenes homólogos de vacunación. Los participantes del grupo control del ensayo CombivacS, no experimentaron cambios en los niveles de anticuerpos.¹⁵

Finalización del calendario de vacunación con otra vacuna basada en vectores de adenovirus:⁵

Hasta el momento, no hay datos sobre la inmunogenicidad, seguridad y eficacia del uso de otra vacuna COVID-19 basada en vectores adenovirus como segunda dosis en un esquema mixto. Actualmente, la única otra vacuna de este tipo autorizada para su uso en la UE es la vacuna COVID-19 Janssen, que se administra como un régimen de dosis única, y posiblemente también está relacionada con eventos de STT muy raros. Hasta la fecha, ningún país de la UE/EEA ha adoptado una estrategia para completar el calendario de vacunación con otra vacuna basada en vectores de adenovirus.

No administrar ninguna dosis adicional:⁵

Este escenario se refiere tanto a la administración de una dosis única de AstraZeneca (régimen de "una dosis") como a una segunda dosis retrasada. Las razones para retrasar la segunda dosis podrían estar relacionadas con el suministro de la vacuna y el objetivo de salud pública de garantizar la protección inicial, conferida por una primera dosis de vacuna, a la mayor cantidad posible de personas en riesgo o, como se describió anteriormente, para obtener más evidencia sobre que surjan efectos adversos, factores de riesgo o eficacia de programas mixtos.

Muchos países han ampliado el tiempo entre la primera y la segunda dosis para permitir el suministro de las primeras dosis a tantas personas de los grupos prioritarios como sea posible, mientras que había un número limitado de vacunas disponibles.

La vacuna de AstraZeneca no está autorizada para un régimen de dosis única y está indicada para administrarse en dos dosis estándar, la segunda dosis entre cuatro y 12 semanas después de la primera dosis para garantizar una protección adecuada a largo plazo.

6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE EVENTOS TROMBÓTICOS TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19^{16,17}

Con fecha 26 de abril de 2021, la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁶ adopta los lineamientos señalados por la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME), publicando recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a la COVID-19. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/informacion-de-interes-en-relacion-con-los-ultimos-eventos-sobre-vacunacion-frente-al-sars-cov-2-con-la-vacuna-de-astrazeneca-para-profesionales/>

Por otra parte, con fecha 29 de abril de 2021, la Sociedad Americana de Hematología (ASH)¹⁷ señala los lineamientos para el diagnóstico y tratamiento de los eventos trombóticos: Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>

Ambas publicaciones señalan que los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo, como señales para el diagnóstico:

- Paciente con antecedente reciente de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus (AstraZeneca o Janssen) entre 3-21 días (AEMPS) o entre 4-30 días (ASH)
- Trombosis venosa o arterial (a menudo cerebral o abdominal).
- Trombocitopenia.
- ELISA positivo de anticuerpos PF4 "HIT" (trombocitopenia inducida por heparina.)

Además de presentar alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor de cabeza intenso
- Cambios visuales
- Dolor abdominal
- Náuseas y vómitos
- Dolor de espalda
- Dificultad para respirar
- Dolor o hinchazón en las piernas
- Petequias, moretones con facilidad o sangrado

Síntomas de alarma: Vómitos de repetición, crisis epilépticas, alteración del comportamiento, episodios confusionales, síntomas visuales persistentes, alteración de la marcha, pérdida de fuerza o sensibilidad.

Signos de alarma: edema de papila, hemiparesia, hemihipoestesia, alteración oculomotora, disimetría o ataxia, afasia o disartria, bajo nivel de consciencia.

Ambas publicaciones coinciden en usar un **anticoagulante sin heparina** y contraindicar **la transfusión de plaquetas** salvo que exista sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Los datos de la literatura sugieren que el riesgo de eventos tromboembólicos con trombocitopenia **puede ser mayor en adultos jóvenes en comparación con adultos mayores.**
- **Aún no se han identificado otros factores de riesgo específicos**, que permitan predecir quiénes presentarán esta complicación.
- **El riesgo de resultados graves de la enfermedad COVID-19, incluidos los episodios tromboembólicos relacionados con COVID-19, aumenta con la edad.**
- **El balance beneficio-riesgo de la vacuna AstraZeneca, sigue siendo favorable** frente al riesgo de contraer COVID-19 grave, particularmente en pacientes de edad avanzada.
- A nivel internacional, la mayoría de las restricciones de uso se han implementado en personas menores de 45 a 65 años, según país, sin distinción de género, dado que los beneficios de la protección que confiere la vacuna AstraZeneca frente a COVID-19 grave en la población de adultos mayores, supera claramente los riesgos.
- La información actual, refiere que el riesgo de presentar eventos trombóticos con trombocitopenia, posterior a la administración de la segunda dosis, es más bajo, en relación a la administración de la primera dosis.

Teniendo en cuenta los aspectos anteriores, la epidemiología actual de la enfermedad en nuestro país, que muestra una alta circulación viral sostenida en el tiempo, con el consiguiente riesgo de enfermar de COVID-19, y la disponibilidad de otras vacunas para COVID-19 autorizadas para su uso en el país, el Subdepartamento Farmacovigilancia, asesorado por la Sociedad Chilena de Hematología, recomienda, de manera precautoria, restringir el uso de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca en menores de 45 años, sin distinción de género, dado que, aunque los eventos tromboembólicos con trombocitopenia se han presentado con una frecuencia muy rara (<1/10.000 dosis administradas), es la población en la cual habría un mayor riesgo. Esta medida debe ser considerada siempre que exista disponibilidad de vacunas alternativas para inmunizar en este grupo etario. Se sugiere, además, administrar la vacuna COVID-19 de AstraZeneca preferentemente en lugares con capacidad de diagnóstico y respuesta oportuna a un evento adverso serio.

En relación a la administración de la segunda dosis de la Vacuna AstraZeneca, el Subdepartamento Farmacovigilancia recomienda que las personas que recibieron la primera dosis de la vacuna y no presentaron eventos trombóticos o tromboembólicos posteriores a la inoculación, completen el esquema de inmunización con esta vacuna, ya que no hay información que haga prever que la primera dosis aumentaría el riesgo

de presentar un evento adverso de este tipo, con la administración de la segunda dosis.

Por último, se debe considerar que, si bien, la trombosis asociada a trombocitopenia es un cuadro grave, potencialmente fatal, su identificación temprana es de vital importancia, ya que permite su tratamiento oportuno y adecuado, disminuyendo la mortalidad asociada a este trastorno. Por lo tanto, la comunicación, tanto a los profesionales sanitarios como a la población en general, respecto de los síntomas y signos de tromboembolismo y/o trombocitopenia, es una de las medidas más eficaces para enfrentar este evento adverso.

Es importante mencionar que aún no se ha dilucidado completamente el mecanismo por el cual se presentan los eventos trombóticos con trombocitopenia asociados a esta vacuna, y que estos no han sido asociados a factores de riesgo bien definidos, como los factores de riesgo clásico de tromboembolismo venoso), por lo que, en la medida en que se vayan produciendo nuevos avances en el conocimiento, respecto de éstos y otros aspectos, es plausible modificar las restricciones de esta vacuna, acotándolas a personas con algún factor de riesgo puntual que, hasta el momento, no ha sido posible identificar. Por lo tanto, el Instituto de Salud Pública, a través del Subdepartamento de Farmacovigilancia, continuará analizando la información de seguridad emitida por las agencias reguladoras de medicamentos internacionales, así como por la Organización Mundial de la Salud y otros organismos involucrados en seguridad de vacunas, con el fin de evaluar y actualizar la información existente y adoptar las medidas necesarias para garantizar el uso de vacunas seguras en nuestra población.



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

Referencias:

1. Instituto de Salud Pública. [En línea] Informe Técnico Vacuna Sars-Cov-2 Chadox1-S Recombinante de Astrazeneca y Casos de Eventos Trombóticos Combinados con Trombocitopenia. 2021;04. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/04/20210419-INFORME-TECNICO-VACUNA-ASTRAZENECA-1.pdf>
2. Ministerio de Salud. Comunicado de prensa. <https://www.minsal.cl/ministerio-de-salud-informa-4/>. Disponible en: <https://www.minsal.cl/ministerio-de-salud-informa-4/>
3. Brighton Collaboration Thrombocytopenia Working Group. Draft Case Definition of Thrombosis and Thromboembolism. 29 de marzo de 2021. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/draft-case-definition-of-thrombosis-and-thromboembolism/>
4. Instituto de Salud Pública. Comunicado de prensa. ISP mantiene medida anunciada por el MINSAL de inocular a hombres mayores de 45 años con la vacuna AstraZeneca. Disponible en: <https://www.ispch.cl/noticia/isp-mantiene-medida-anunciada-por-el-minsal-de-inocular-a-hombres-mayores-de-45-anos-con-la-vacuna-astrazeneca-2/>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. [En línea] Overview of EU/EEA country recommendations on COVID-19 vaccination with Vaxzevria, and a scoping review of evidence to guide decision-making [publicado 18/05/2021; citado 07/06/2021] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview%20EU%20EEA%20country%20recommendations%20on%20COVID-19%20vaccination%20Vaxzevria%20and%20scoping%20review%20of%20evidence.pdf>
6. Administración de Productos Terapéuticos (TGA).[En línea] Informe semanal de seguridad de la vacuna COVID-19 - 10-06-2021 Disponible en: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-10-06-2021>
7. Health Canadá. [En línea] Efectos secundarios notificados después de la vacunación COVID-19 en Canadá. Disponible en: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/#noteTTS>
8. EMA.[En línea] Vacuna COVID-19 de AstraZeneca: EMA encuentra un posible vínculo con casos muy raros de coágulos de sangre inusuales con plaquetas bajas en sangre. [actualizado abril 2021; citado 11/06/2021] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
9. Health Canadá. [En línea] Efectos secundarios notificados después de la vacunación COVID-19 en Canadá. [publicado abril, 2021; citado 12/04/2021]. Disponible en: <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/#noteTTS>

10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima). [En línea] Estado sobre el reporte de eventos adversos presuntamente asociados al uso de la vacuna contra covid-19 desarrollada por AstraZeneca. [publicado abril, 2021; citado 12/04/2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/web/guest/estado-sobre-el-reporte-de-eventos-adversos-presuntamente-asociados-al-uso-de-la-vacuna-contracovid-19-desarrollada-por-astrazeneca?redirect=%2Farticulos-de-interes-coronavirus-covid-19>
11. Administración de Productos Terapéuticos (TGA). [En línea] Aviso de seguridad actualizado: síndrome de coagulación sanguínea poco común e inusual (trombosis con trombocitopenia). Disponible en: <https://www.tga.gov.au/media-release/astrazeneca-chadox1-s-covid-19-vaccine#resources>
12. GOV.UK. [En línea] Informe independiente Declaración del JCVI sobre el uso de la vacuna AstraZeneca COVID-19: 7 de abril de 2021. [publicado 07/04/2021; citado 09/04/2021] Disponible en: <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>
13. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). [En línea] Vaxzevria/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Risk of thrombosis in combination with thrombocytopenia- Updated information; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria/covid-19-vaccine-astrazeneca-risk-thrombosis-combination-thrombocytopenia-updated-information_en.pdf
14. Danish Health Authority. [En línea] Denmark continues its vaccine rollout without the COVID-19 vaccine from AstraZeneca. [Publicado 14/04/2021; citado 09/06/2021] Disponible en: <https://www.sst.dk/en/English/news/2021/Denmark-continues-its-vaccine-rollout-without-the-COVID-19-vaccine-from-AstraZeneca>
15. Callaway E. Mix-and-match COVID vaccines trigger potent immune response. Nature. 2021;593(7860):491–491. [publicado 19/05/2021; citado 08/06/2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01359-3>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea] Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a la COVID-19. [publicado 26/04/2021; citado 04/06/2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/informacion-de-interes-en-relacion-con-los-ultimos-eventos-sobre-vacunacion-frente-al-sars-cov-2-con-la-vacuna-de-astrazeneca-para-profesionales/>
17. Sociedad Americana De Hematología. [En línea] Trombosis con síndrome de trombocitopenia (también denominada trombocitopenia trombótica inducida por vacunas) [publicado 29/04/2021; citado 04/06/2021] Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>