



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca: actualización sobre el riesgo de trombosis.

Br. Santiago Cabral, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Noelia Speranza

En abril de 2021 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una actualización sobre el riesgo de trombosis de la vacuna Vaxzevria® (nombre con el que se comercializa en Europa la vacuna contra la SARS Cov 2 de AstraZeneca), que es la continuación de una nota de seguridad de marzo del 2021⁽¹⁾.

Así mismo otras agencias reguladoras de medicamentos como la australiana, canadiense o del Reino Unido se han expresado en el mismo sentido desde entonces⁽²⁻⁴⁾.

Los eventos trombóticos que se han notificado han sido heterogéneos en cuanto a su localización, siendo los más preocupantes los que han ocurrido en sitios infrecuentes como a nivel cerebral o esplácnico^(1,5).

De forma global, el número de acontecimientos tromboembólicos analizados en personas que han recibido esta vacuna es inferior al que cabe esperar que ocurra en la población general de forma habitual. A la hora de valorar este riesgo debe tenerse también en cuenta que la propia COVID-19 se asocia con eventos trombóticos en los pacientes que la sufren.

Sin embargo, esta comparación debe hacerse con cautela en el entendido de que no todos los países vacunaron a los mismos grupos etarios (inicialmente algunos países no la recomendaban en mayores de 65 años por problemas de inmunogenicidad y eficacia) y la adherencia a la vacunación puede variar entre sexos. A esto se suma que las notificaciones de eventos adversos espontáneos siempre es pasible de subregistro. Por tanto las inferencias sobre número de casos en relación a la población general y en los vacunados puede tener limitaciones⁽⁶⁾.

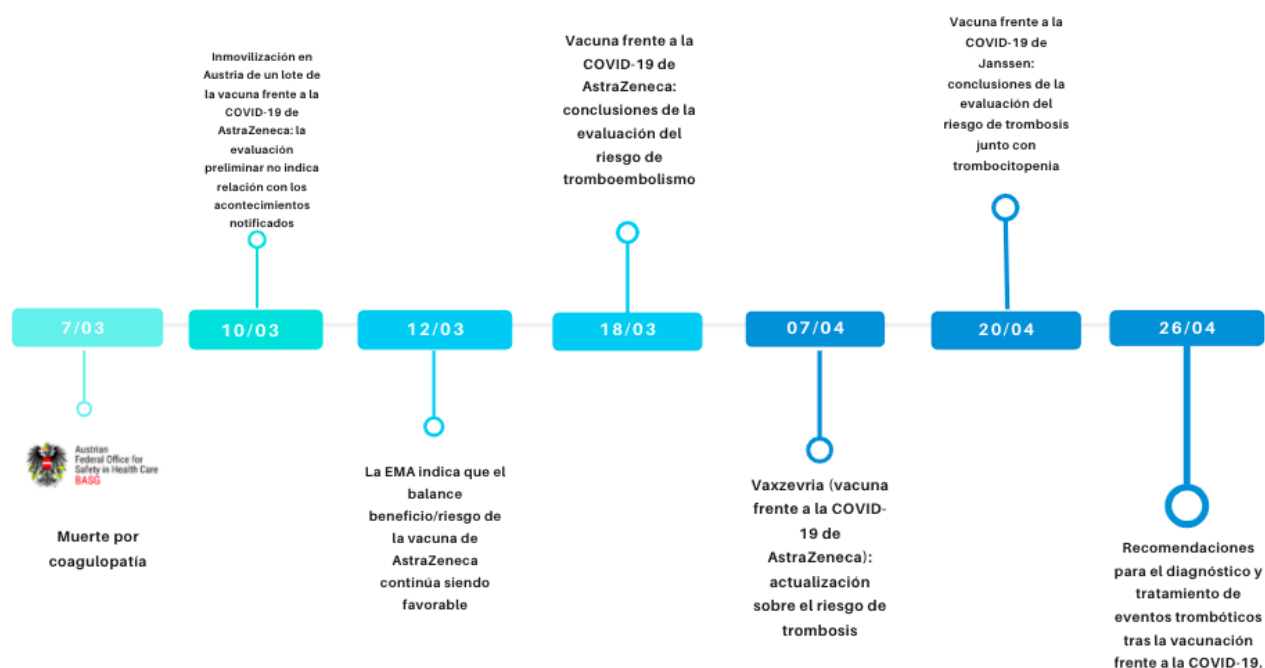


Figura 1: Línea cronológica de las alertas asociadas a vacunas contra COVID 19 hasta abril de 2021

Cronológicamente los reportes comenzaron en febrero de 2021 y determinó la suspensión preventiva en Austria de la vacunación, donde se asumió que los acontecimientos trombóticos (2 notificaciones de eventos adversos graves) estaban relacionados a un lote de la vacuna. Las autoridades austriacas informaron que una persona de 49 años sufrió trombosis múltiples 10 días después de recibir la vacuna y falleció, mientras que un paciente de 35 años sufrió un tromboembolismo pulmonar luego de vacunarse. Luego de la investigación no se encontró evidencia de que la vacuna fuera la causa de estos acontecimientos adversos notificados⁽⁵⁾.

En marzo de 2021 el Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) consideró que los beneficios de la vacuna continúan superando los riesgos. Los acontecimientos tromboembólicos notificados tras la administración de la vacuna de AstraZeneca no suponen un número mayor que los esperados en la población general.

Periódicamente se fueron actualizando los datos y siempre la relación riesgo - beneficio se mantuvo favorable ⁽⁷⁾.

Las alteraciones de la coagulación y, entre ellas, los acontecimientos tromboembólicos, no se habían establecido como una posible reacción adversa de esta vacuna y no figuraban inicialmente como tal en la ficha técnica de esta vacuna.

Más allá de los casos de trombosis venosa profunda, el riesgo de acontecimientos tromboembólicos más infrecuentes en la población general, que han sido notificados, como

los casos de coagulación intravascular diseminada y de trombosis de senos venosos cerebrales han sido analizados específicamente por el PRAC y en otros organismos. El Comité llevó a cabo una revisión en profundidad de 62 casos de trombosis del seno venoso

cerebral y 24 casos de trombosis de la vena esplácnica notificados en la base de datos de seguridad de medicamentos de la Unión Europea (EudraVigilance) al 22 de marzo de 2021 (aproximadamente 25 millones de personas vacunadas a ese momento), 18 de los cuales fueron mortales. Las conclusiones de este grupo de trabajo, al 7 de abril, han sido que: después de la administración de Vaxzevria pueden aparecer, muy raramente, trombosis en combinación con trombocitopenia, como trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC), en abdomen (trombosis de venas esplácnicas) y trombosis arterial, y que los casos identificados se han presentado mayoritariamente en mujeres de menos de 60 años de edad en las dos semanas posteriores a la administración de la primera dosis de la vacuna, dado que la experiencia con la segunda dosis todavía es muy escasa. Aunque son un número muy reducido respecto a la población vacunada, los casos notificados son más de los que cabría esperar en la población general⁽⁸⁻⁹⁾.

Los eventos tromboticos asociados a la vacunación, corresponden a una entidad característica denominada trombocitopenia trombotica inmunomediada inducida por vacunas (VITT). Con respecto al riesgo de trombosis asociado a trombocitopenia en la circulación venosa cerebral y la circulación venosa esplácnica, se trata de una entidad muy rara, con una incidencia de 6 casos por millón de vacunados. Se plantea que la vacuna estimularía la producción de anticuerpos contra el complejo Factor Plaquetario 4 (PF4) – heparina; estos producirían una activación plaquetaria potenciada, con formación de complejos entre PF4 y la vacuna, los cuales determinan una respuesta protrombotica.

Cuando ocurre, los síntomas aparecen en los primeros 14 días posvacunación. Se debe estar atento a cefalea intensa, signos focales neurológicos, disnea, dolor abdominal, edema y rubor de una extremidad o petequias. Los estudios de laboratorio que aumentan la sospecha de este evento, son hemograma con lámina periférica que evidencie trombocitopenia aislada, valores de dímero-D elevados, fibrinógeno de Clauss normal/bajo y pruebas de imagen compatibles con trombosis. Se debe administrar inmunoglobulina intravenosa y considerar la administración de anticoagulantes de acción directa como rivaroxaban o apixaban y evitar el uso de heparina o antagonistas de vitamina K⁽¹⁰⁾.

A partir de esta evidencia generada postcomercialización se modificaron las contraindicaciones y precauciones de uso con esta vacuna. Entre las contraindicaciones para la vacuna de AstraZeneca se encuentran: el antecedente de reacción alérgica severa a cualquiera de los principios activos o a cualquiera de los demás componentes, el antecedente de trombosis con trombocitopenia después de recibir cualquier vacuna COVID-19. Se agregan además advertencias y precauciones de uso como: la presencia de una reacción alérgica severa después de cualquier otra vacuna o después de haber recibido la vacuna COVID-19 AstraZeneca en el pasado, estar cursando una infección severa con fiebre alta (más de 38°C), antecedente de un evento de trombosis con trombocitopenia,

presencia de hemorragias o hematomas, o el uso de un anticoagulante, y en pacientes inmunocomprometidos, oncológicos o bajo tratamiento inmunosupresor⁽¹¹⁾.

msp prospecto

En Uruguay, según el Sistema Informático de Vacunas (SIV) se han administrado un total de 4.562.847 dosis acumuladas de las tres vacunas disponibles (CoronaVac, Pfizer-BioNtech y AstraZeneca) al 20 de julio. Se administra la vacuna de AstraZeneca desde el 17 de abril de 2021, siendo la última vacuna en incorporarse a la campaña. Dadas las restricciones a nivel

internacional se ha determinado que se utilice exclusivamente en mayores de 60 años, justamente vinculado a este riesgo trombótico. Hasta el 25 de junio, se han administrado 42.718 primeras dosis, dado su esquema de intervalo ampliado (12 semanas), aún no se han administrado segundas dosis⁽¹²⁾.

Por el momento no se han identificado factores de riesgo específicos para su aparición, aunque los casos identificados se han presentado mayoritariamente en personas de menos de 60 años de edad y principalmente en mujeres, en las tres semanas posteriores a la administración de la vacuna. Un posible mecanismo, y probablemente el más apropiado que podría explicar estas reacciones adversas sería de tipo inmunológico, similar al conocido para la trombocitopenia inducida por heparina (HIT por sus siglas en inglés)⁽¹⁰⁾.

Algo que debe ser investigado es si este problema de seguridad es propio de la vacuna de AstraZeneca o es asociado a todas las vacunas de covid-19 basadas en vectores de adenovirus o incluso de cualquier vacuna de covid-19. Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos planteó una nueva señal de eventos trombóticos para la vacuna de vectores de adenovirus de Janssen. En respuesta a este reporte el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos, suspendió su uso temporalmente mientras se realizan nuevas investigaciones⁽¹³⁾.

A este efecto adverso recientemente identificado para la vacuna de AstraZeneca, se suma una nueva alerta por parte de la AEMPS sobre el riesgo de fuga capilar sistémica asociado a esta vacuna⁽¹⁴⁾.

Este evento adverso ha puesto de relieve la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de estos posibles acontecimientos trombóticos acompañados de trombocitopenia pese a su frecuencia de aparición muy baja. Se ha recomendado, tanto nacional como internacionalmente, que tanto los profesionales sanitarios como los ciudadanos estén atentos de la aparición de signos o síntomas sugestivos de un acontecimiento tromboembólico sobre todo las 3 semanas posteriores a la vacunación.

Como se mencionó previamente se han desarrollado pautas de diagnóstico y tratamiento ajustadas a esta entidad^(10,15).

En suma, los eventos tromboembólicos vinculados a la vacunación se han reportado como poco frecuentes, considerando el número de notificaciones recibidas por los diferentes sistemas de farmacovigilancia, el número de dosis administradas a nivel mundial y su relación con la incidencia en la población general. Sería importante conocer la verdadera frecuencia de estos eventos, considerando que las notificaciones provienen de los sistemas espontáneos de farmacovigilancia y éstos son pasibles de subnotificación. Esto no se contrapone a la evidencia disponible sobre la eficacia y la efectividad de esta vacuna en la prevención de la infección sintomática ni de la infección asintomática y su transmisibilidad; ni tampoco a que la infección por SARS CoV 2 también puede determinar este tipo de complicaciones.

Lo que parece razonable es que, ante los eventos adversos trombóticos en sitios infrecuentes de apareición, graves y aún mortales, aunque escasos, se adopten medidas adicionales para garantizar el uso más seguro posible de las vacunas hasta que se genere

evidencia suficiente para terminar de caracterizar este problema. Se deberían, en la medida de las posibilidades, definir grupos de riesgo, establecer pautas claras para el diagnóstico y tratamiento de este tipo de eventos y la educación permanente a los profesionales de la salud y a la comunidad sobre los mismos.

Esta infección “acostumbró” a la sociedad toda y los profesionales de la salud en particular a trabajar con incertidumbres, por lo que se debe enfrentar el carácter cambiante de la enfermedad, guiándose siempre que sea posible por los avances en el conocimiento de la etiopatogenia, de los tratamientos y de las medidas de prevención y dentro de ellas, las vacunas no son una excepción. Somos espectadores de las primeras etapas de la fase IV de las vacunas contra la COVID 19, por lo tanto como ocurre cada vez que nos enfrentamos a un nuevo medicamento en un gran volumen de personas, es probable que se reconozcan efectos adversos “nuevos” o que no se veían en un número menor de personas. Lejos de verse como un riesgo para la adherencia a la vacunación, la información disponible, bien utilizada y analizada, debe entenderse como un elemento que aumenta la confianza en las vacunas contra la COVID19 y los sistemas de vacunación en general.

¿Cuáles son, en su opinión, los aportes más significativos que la investigación histórica sobre el impacto de epidemias y pandemias puede ofrecer en la presente coyuntura a nuestras sociedades?

En primer lugar, contribuye a internalizar, a tomar conciencia del proceso dinámico de las enfermedades infecciosas. De alguna manera, nos lleva a un plano de humildad frente a la naturaleza. Nos ayuda a comprender cómo incluso aquellos países que han logrado resultados realmente exitosos en lo que refiere a la disminución de la mortalidad y la prolongación de la vida de su población, pueden verse golpeados por la aparición de una nueva enfermedad, prácticamente de un día para el otro.

- Extraído de: Similitudes y diferencias entre las epidemias del pasado y la pandemia actual de covid-19 en Uruguay. Raquel Pollero, Universidad de la República, Uruguay. REVISTA DE HISTORIA, VOL.6, N°10 MONTEVIDEO, ENERO-JUNIO 2020 (PP.317-326) ISSN2393-6584

Para notificar eventos adversos relacionados con vacunas, ingrese al sitio de internet del Ministerio de Salud Pública:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-eventos-supuestamente-atribuidos-vacunacion-inmunizacion-esavi>

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; [actualizado 07 de abril de 2021; citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-a-actualizacion-sobre-el-riesgo-de-trombosis/>
2. Department of Health, Australian Government [Internet]. Australia: Therapeutic Goods Administration; [actualizado 23 de abril de 2021; citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/astrazeneca-chadox1-s-covid-19-vaccine-3>

3. Government of Canada [Internet]. Canadá: Healthy Canada; [actualizado 24 de marzo de 2021; citado 21 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75211a-eng.php>
4. Government of the United Kingdom [Internet]. Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; [actualizado 7 de abril de 2021; citado 21 de junio de 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>
5. Austrian Federal Office for Safety in Health Care (BASG) [Internet]. Austria: BASG; [actualizado 07 de marzo de 2021; citado 21 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://www.basg.gv.at/en/market-surveillance/official-announcements/detail/zwischenfall-nach-impfung-mit-covid-19-impfstoff-von-astrazeneca>
6. Østergaard S. Schmitz M. Horváth-Puhó E. Wernich R. Toft H. Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: sideeffect or coincidence?. The Lancet. Vol 397 April 17, 2021. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736\(20\)29007-5](https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736(20)29007-5)
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; [actualizado 12 de marzo de 2021; citado 21 de junio de 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/>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; [actualizado 18 de marzo de 2021; citado 21 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-tromboembolismo/>
9. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: EMA; [actualizado 07 de abril de 2021; citado 21 de junio de 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>
10. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Unidad de Hemostasis y Trombosis del Hospital de Clínicas. Síndrome de Trombosis con trombocitopenia posvacunal (TTS) también conocido como Trombocitopenia trombótica inmunomediada inducida por vacunas (VITT). Montevideo. Abril 2021. Disponible en:
<http://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/sindrome-de-trombosis-con-trombocitopenia-posvacunal-tts-tambien-conocido-como-trombocitopenia-trombotica-inmunomediada-inducida-por-vacunas-vitt>
11. Ministerio de Salud Pública [Internet]. Prospectos de las vacunas incluidas en el Certificado Esquema de Vacunación vigente en Uruguay. Montevideo: MSP; [actualizado 21 de junio de 2021; citado 28 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/prospectos-vacunas-incluidas-certificado-esquema-vacunacion-vigente>
12. Ministerio de Salud Pública [Internet]. Informe de dosis administradas y registradas del 27 de febrero al 25 de junio 2021 - COVID-19. Montevideo: MSP; [actualizado 25 de junio de 2021; citado 28 de junio de 2021]. Disponible en:

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/informe-dosis-administradas-registradas-del-27-febrero-31-mayo-2021-covid-19>

13. Cines D. Bussel J. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2254-2256. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063912/>
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; [actualizado 11 de junio de 2021; citado 28 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-y-sindrome-de-fuga-capilar-sistemica/>
15. British Society for Haematology [Internet]. Londres; Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT) [actualizado 28 de mayo de 2021; citado 28 de junio de 2021]. Disponible en: <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt/>