



EVENTOS TROMBÓTICOS EN PACIENTES VACUNADOS CONTRA SARS-CoV2 VAXZEVRIA (OXFORD-ASTRAZENECA)

COMUNICADO DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA CON EL AVAL DE LA RED DE GESTIÓN Y TRANSFERENCIA DEL CONOCIMIENTO

Desde el inicio de la pandemia más de 100 millones de infecciones por SARS-CoV2 han sido confirmadas en el mundo entero, que han terminado en la muerte de casi 3 millones de personas (3% de mortalidad), la vacunación ha surgido como una solución para la crisis que esta infección ha producido de forma global. Solo en el Reino Unido, 30 millones de personas han recibido al menos una dosis de vacunación las cuales se estima que han evitado por lo menos 6000 muertes en los primeros 3 meses del 2021⁽¹⁾. Sin embargo, varios países de la Unión Europea y el Reino Unido han reportado la ocurrencia de eventos trombóticos asociados a trombocitopenia en pacientes que han recibido la vacuna Vaxzevria (previamente denominada vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca). La frecuencia de este fenómeno, que algunos han denominado Trombocitopenia protrombótica asociada a la vacunación (VIPIT por sus siglas en inglés), es difícil de establecer en este momento, pero podría estar entre 1 por cada 100.000⁽²⁾ a 1 en 1'000.000^(3,4). El último comunicado del comité de seguridad de EMA (PRAC) fechado el día de hoy (7 de abril 2021), concluye que este evento debe ser listado como un muy raro evento adverso de Vaxzevria.⁽⁵⁾ A pesar de la baja frecuencia de esta complicación su mortalidad podría acercarse al 40%; sin embargo, esta puede disminuir en la medida en que el evento y su tratamiento se den a conocer y se haga una detección más temprana. De ahí la importancia de estas comunicaciones.

Cuales son los números reales?

En la Unión Europea esta vacuna ha sido administrada a más 6.9 millones de personas y 18 millones en el Reino Unido. En la UE fue administrada principalmente a menores de 60 años. Se han mencionado dos tipos de reportes de eventos: en primera instancia, los casos de eventos de trombosis venosas o trombo-embólicas usuales y por otro lado los llamados episodios de Trombocitopenia Inmune Protrombótica inducida por Vacuna (VIPIT).

Eventos trombo-embólicos:

Los primeros, inician con la notificación el 7 de marzo por parte de la Autoridad Nacional Competente de Austria suspendiendo el uso de un lote de la vacuna Vaxzevria (número de lote ABV5300) como medida de precaución después de los informes de una muerte de una mujer joven (embolia pulmonar) y tres casos graves de trombosis en pacientes vacunados⁽⁶⁾. Posteriormente, la EMA reporta al 10 de marzo de 2021, 30 casos de episodios trombo-embólicos (predominantemente venosos) entre los aproximadamente 5 millones de receptores de la vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca en el espacio económico europeo⁽³⁾. Por su parte, el Centro de Farmacovigilancia Lareb reportó 10 casos de posibles trombosis o embolismo, ninguno de ellos relacionado con trombocitopenia (plaquetas bajas). En España, la Ministra de Salud confirmó que se presentó un único caso de trombosis después de la vacunación de más de 900.000 personas⁽⁷⁾.

El reporte de EMA de marzo 24 2021, hace un recuento de un total de 267 casos, que corresponden a 286 eventos trombo-embólicos documentados después de la comercialización de la vacuna, de ellos 279 fueron eventos serios. Los más frecuentes fueron Accidentes Cerebro-Vasculares (67), Infarto del Miocardio (39),

Accidente Isquémico Transitorio (28) y Tromboembolismo pulmonar (22). La mayoría de los reportes provenían del Reino Unido. 63% en mujeres. 40% tuvieron un desenlace fatal.⁽⁴⁾

Eventos Trombóticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT)

Por otro lado, a mediados de marzo, Dinamarca reportó, “síntomas altamente inusuales” en un ciudadano mayor de 60 años que murió de un evento trombótico. Igualmente, Noruega administró Vacuna Vaxzevria a 130.000 personas menores de 65 años, sin factores de riesgo, reportando 5 pacientes con trombosis generalizadas, trombocitopenia y hemorragia, tres de los cuales murieron. Según cifras oficiales del gobierno inglés (24 de marzo 2021), se han reportado 22 trombosis de los senos venoso y 8 eventos trombóticos con plaquetas bajas, de un total de 18.1 millones de dosis de vacuna contra SARS-CoV2 de AstraZeneca.⁽⁸⁾

Para el 19 de marzo, el Instituto Paul Ehrlich (PEI) de Alemania reportó 13 casos de trombosis de los senos venosos en más de 1.6 millones de vacunados con vacuna AstraZeneca; estos pacientes además tenían trombocitopenia lo que sugiere un fenómeno autoinmune asociado. Las trombosis ocurrieron 4 a 16 días posterior a la vacunación, 12 eran mujeres y todos tenían entre 20 y 63 años.⁽⁹⁾

En el reporte de EMA del 24 de marzo, se mencionan 18 casos de trombosis de los senos venosos, seis de ellos fatales. 12 (67%) tuvieron además trombocitopenia. En muchos de estos otros factores de la historia clínica o los medicamentos concomitantes hacen difícil la interpretación de causalidad. Sin embargo, se puede suponer que al menos los 12 eventos con trombocitopenia asociada podrían corresponder **ETAT**.⁽³⁾

En el reporte PRAC de EMA, fechado el 7 de abril de 2021, refieren que se revisaron a profundidad 62 casos de trombosis de los senos venosos y 24 casos de trombosis del sistema venoso esplácnico reportados hasta el 22 de marzo en el sistema de seguridad de la Unión Europea (EudraVigilance), de los cuales 18 fueron fatales. Estos eventos se presentaron en los 25 millones de personas que han recibido vacunación en Europa y el Reino Unido.⁽⁴⁾

Algunos han llamado a evento adverso como trombocitopenia inmunitaria protrombótica inducida por vacuna (VIPIT); sin embargo este nombre podría no resultar del todo exacto. Se cree que la vacunación induce la producción de anticuerpos contra las plaquetas como parte de una respuesta inflamatoria y estimulación inmune, en un mecanismo de acción es similar a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Este mecanismo se pudo demostrar en cuatro de los pacientes alemanes. El mecanismo exacto por el cual la vacuna AstraZeneca activa este fenómeno aún está bajo investigación. No se han identificado otros factores de riesgo en pacientes que desarrollan **ETAT**.^(9, 10)

Dados los muy bajos números de los eventos reportados, hay un alto nivel de incertidumbre sobre la incidencia estimada por grupo de edad; sin embargo, los datos disponibles sugieren que esta parece ser más frecuente en la población más joven (mujeres entre 20-29 años), que es de particular interés por el bajo riesgo de mortalidad por COVID-19. Actualmente no hay factores de riesgo conocidos de esta extremadamente rara condición, que parece una reacción idiosincrática a la primera exposición a la vacuna Vaxzevria.⁽¹⁾

Como poner en contexto estas cifras?

Para poder analizar estos eventos es importante poner en contexto los eventos de los que estamos hablando, al vacunar millones de personas en el mundo en forma simultánea, las enfermedades que afectan a la humanidad con o sin vacunación seguirán ocurriendo y para definir una causalidad habría que determinar que la frecuencia de eventos es superior al de la población general.

La trombosis en general (poniendo juntos todos los eventos ya que no hay detalles de cuales tipos de trombosis tuvieron estos pacientes), es una patología sumamente frecuente en la población general. De hecho, según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fechada el 9 de diciembre de 2020, 7 de las 10 principales causas de muerte en el mundo son enfermedades no transmisibles y de ellas, las dos primeras corresponden a eventos trombóticos, vasculares y/o embólicos (Infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular). Según este reporte el “principal asesino del mundo” es el infarto que mató a 8.9 millones de personas en el mundo. Los accidentes cerebrovasculares fueron responsables del 11% de las muertes globalmente.⁽¹¹⁾ Se estima que los eventos trombo-embólicos causaron 1 de cada 4 muertes en el mundo.⁽¹²⁾ La carga de la enfermedad trombo-embólica en el mundo es enorme.

La trombosis de los senos venosos (TSV) es una complicación rara, que compromete alrededor del 0.5-1.5% de las trombosis pero que se presenta primordialmente en mujeres menores de 60 años, como la población que ha sido reportada en el caso de la vacunación. Estudios recientes estiman que la frecuencia de este tipo de trombosis es 13 a 15.7 casos por millón de habitantes al año. Uno de los factores de riesgo más comunes es el uso de anovulatorios orales. Su uso se ha reportado hasta en 80% de las mujeres que presentan una TSV y se estima que su uso aumenta en 6 veces el riesgo de presentar esta trombosis. ^(13, 14, 15)

Estas cifras indican, que en un momento como el actual en que se están vacunando millones de personas en el mundo, se observarán eventos tromboticos, sin que esto signifique una relación causa-efecto entre vacunas y trombosis. Los estudios clínicos de la vacuna, donde se hizo seguimiento estricto a los participantes, incluyeron 33000 voluntarios sin que se demostraran eventos tromboticos en exceso en comparación con la población control que no recibió la vacuna. Los eventos tromboticos observados en los vacunados en Europa y el Reino Unido, según el reporte de EMA, no está por encima de lo estimado para la población general. Por lo tanto, no hay ninguna evidencia de que la vacuna aumente el riesgo general de eventos tromboticos.

Un asunto completamente distinto es la presencia de un raro fenómeno que se ha denominado

Eventos Tromboticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT), que como se mencionó se ha estimado una frecuencia de 1 en 125.000 a 1 en 1'000.000.

Quiénes tienen mayor riesgo de presentar Eventos Tromboticos Asociados a Trombocitopenia (ETAT)?

Se ha reportado este evento más frecuentemente en mujeres menores de 60 años. El instituto Paul Ehrlich (PEI) de Alemania ha reportado 13 casos de trombosis de los senos venosos (12 de ellos en mujeres) en más de 1.6 millones de vacunas AstraZeneca COVID-19 administradas. Los pacientes además presentaron trombocitopenia. Sin embargo, es muy temprano para definir que las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de la complicación, ya que esta población está sobrerrepresentada en el grupo de personas vacunadas en Europa, donde la vacuna se aplicó primordialmente a menores de 60 años.

Dado que la **ETAT parece** estar mediada por mecanismos inmunitarios, es poco probable y no hay hasta ahora ninguna evidencia de que los pacientes trombofilia, antecedentes familiares de coágulos sanguíneos o antecedentes personales de coágulos arteriales o venosos tengan aumento del riesgo de recurrencia después de la vacunación con Vaxzevria. En consecuencia, no existen nuevas contraindicaciones para recibir la vacuna Vaxzevria, con los datos disponibles a la fecha.

Como sospecharla?

La VIPIT se debe sospechar en personas que presenten 4 a 16 días después de la vacunación:

Cefalea intensa

Visión borrosa

Otros cambios neurológicos.

Hasta ahora se ha reportado principalmente trombosis de los senos venosos, pero podría presentarse también en otras localizaciones por lo tanto se debe estar atento a otros síntomas como:

- Disnea (dificultad para respirar)
- Dolor precordial (dolor en el pecho)
- Edema (hinchazón) de aparición rápida en una pierna.
- Enrojecimiento en una extremidad, palidez y/o frialdad en un miembro.
- Dolor abdominal persistente.

- Aparición de lesiones puntiformes rojas de la piel lejos del sitio de inyección de la vacuna (petequias).

Los pacientes con estos síntomas deben ser educados para asistir al médico para valoración.

Declaraciones de los organismos internacionales.

El 12 de marzo la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), emitió un comunicado al respecto de esta situación; consideran estos expertos, que este pequeño número de eventos trombóticos en una población de millones de vacunados, de ninguna forma se pueden considerar como confirmatorios de una relación causa-efecto (vacuna-trombosis). Refieren, como lo hemos hecho, que los eventos trombóticos son comunes en la población general y sucederán con o sin vacunación; estos no se han relacionado nunca antes con la vacunación y no se identificaron en los estudios clínicos bien controlados.

Basados en toda la información disponible, la ISTH considera que el beneficio de la vacunación contra SARS-CoV2, teniendo en cuenta su mortalidad conocida, supera en mucho los riesgos relacionados con trombosis.⁽¹⁵⁾

Por su parte la EMA (European Medicine Association) ha revisado en forma seria el tema, considerando también que “muchos miles de personas desarrollan eventos trombóticos en Europa anualmente por diferentes razones y el número de eventos trombo-embólicos en personas vacunadas no parece ser superior que lo observado en la población general.”

La OMS declaró el 15 de marzo, que para ese momento no había una evidencia que confirme que los incidentes ocurridos hayan sido causados por la vacuna y “es importante que continúen las campañas de vacunación para que podamos salvar vidas y detener la enfermedad grave causada por el virus”, dijo el portavoz de la OMS, Christian Lindmeier.

El informe de EMA del 24 de marzo concluye: “Si bien esto requiere una revisión adicional, no se puede establecer una asociación causal con la vacuna en base a la información disponible. Dada la tasa extremadamente rara de ocurrencia de estos eventos, los beneficios de la vacuna AstraZeneca COVID, con los últimos datos que sugieren una reducción del 85% en la hospitalización y muerte por enfermedad COVID, superan con creces los posibles riesgos de la vacuna”.⁽¹⁷⁾

Por último la PRAC de EMA, en su comunicado del 7 de abril, llega a la conclusión de que la VIPIT debe ser listada como una muy rara complicación de Vaxzevria, que se ha documentado en las dos primeras semanas después de la vacunación; sin que se hayan podido confirmar factores de riesgo específicos. Los eventos han ocurrido principalmente en mujeres menores de 60 años. Concluyen que teniendo en cuenta que la COVID-19 se asocia con riesgo de hospitalización y muerte significativa, y que el evento de trombosis asociada a trombocitopenia es muy rara, el beneficio de la vacuna supera el riesgo del evento adverso.⁽⁴⁾

Con la información y la evidencia disponible a la fecha, se considera:

1. Ante la situación epidemiológica de la pandemia a nivel mundial, la vacunación es una estrategia fundamental en el conjunto de medidas para mitigar el impacto en términos de morbilidad y mortalidad de la pandemia.
2. Los efectos positivos de la vacunación con la vacuna **Vaxzevria** según los datos de eficacia publicados formalmente son superiores a los riesgos a pesar de las reconocidas controversias motivadas por comunicados de prensa imprecisos y la preocupación que se ha generado con respecto a la causalidad de eventos trombóticos, la EMA y la OMS no han considerado una medida que excluya la aplicación de la vacuna y su limitación en poblaciones específicas. Sin embargo, se debe apelar al principio de precaución y garantizar sin excepción la premisa central de la práctica clínica: “Primum non nocere” (primero no hacer daño), siendo garantes como entes académicos científicos de una actitud y pensamiento crítico que de manera sistemática analice con criterio analítico la información, oriente sus decisiones informadas en la evidencia considerada fiable, fortaleciendo los sistemas de vigilancia basada en datos, farmacovigilancia y seguimiento estrecho de casos. Conocer las posibles complicaciones permitirá prevenir a la población y al personal de salud sobre los síntomas de alerta que deben ocasionar una consulta temprana a los servicios de salud. Se debe fomentar en el personal

de salud un alto nivel de conciencia, pues su compromiso en la identificación de personas con eventos adversos será fundamental para establecer planes de mejora en beneficio de las personas que han confiando su salud en el sistema de salud.

3. No hay evidencia de que las trombosis venosa en lugares usuales o enfermedad trombo-embólica sean más comunes después de la vacunación con la vacuna **Vaxzevria** que en la población general de la misma edad.
4. Los pacientes con antecedentes positivos de trombosis y / o trombofilia conocida no tienen un mayor riesgo de desarrollar esta complicación específica. Sin embargo, estamos atentos al análisis de los casos globales en su conjunto, en aras de evaluar antecedentes y condiciones clínicas de los casos reportados.
5. Los médicos deben estar alerta a los signos y síntomas de Tromboembolismo y trombocitopenia en la población vacunada, instaurando un tratamiento temprano de acuerdo a las guías de manejo disponibles ⁽⁸⁻⁹⁾.
6. Los síntomas usuales asociados a la vacunación ocurren en los tres primeros días, son un efecto secundario común y no un motivo de preocupación. En caso de efectos secundarios persistan o reaparezcan luego de 3 días después de la vacunación, caracterizados por dolor de cabeza; mareos; alteraciones visuales; náuseas / vómitos; dificultad para respirar; dolor agudo en el pecho, abdomen o extremidades, se debe consultar inmediatamente a su servicio de salud y realizar evaluación integral.

Este es un comunicado vivo, que puede ir cambiando en la medida que se disponga de nueva información y evidencia formal y legítima, analizada de manera analítica y crítica.

Garantizar la transparencia y confianza en la VACUNACION es tarea de todos, informando con sentido de realidad y verdad.



Referencias

1. Independent report JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021. Published 7 April 2021 <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>.
2. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Federal Institute for Vaccines and Biomedicine. COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Safety assessment result: The vaccine is safe and effective in the fight against COVID-19 [Internet]. Langen, Hesse (Germany): Paul-Ehrlich-Institut; 2021 Mar 19 [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210319-covid-19-vaccine-astrazeneca-safety-assessment-result-vaccine-safe-and-effective.html>.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events>.
4. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). 24 March 2021. EMA/PRAC/157045/2021. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).
5. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. Share.
6. News 07/04/2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>.
7. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. BMJ. 2021 Mar 11;372:n699. doi: 10.1136/bmj.n699. PMID: 33707182).
8. https://www.elnacional.cat/en/news/coronavirus-covid-minister-spain-thrombosis-astrazeneca-shot-vaccine_592131_102.html.
9. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>.
10. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. DOI <https://doi.org/10.1055-a/1469-7481>. ISSN 0720-9355.
11. Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021;1(17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>.
12. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
13. Circulation Research. Volume 118, Issue 9, 29 April 2016, Pages 1340-1347.
14. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. Stroke. 2012 Dec;43(12):3375-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453. Epub 2012 Sep 20. PMID: 229969609.
15. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. Stroke. 2016 Sep;47(9):2180-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013617. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27435401.
16. doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2300>. Trombosis de senos venosos cerebrales: epidemiología, características clínicas, imagenología y pronóstico. María Isabel Zuluaga, Mónica Massaro, César Augusto Franco.
17. ISTH STATEMENT ON ASTRAZENECA COVID-19 VACCINE AND THROMBOSIS. Friday, March 12, 2021. Posted by: Andy Masten..
18. <https://www.england.nhs.uk/statistics/wp-content/uploads/sites/2/2021/03/COVID-19-weekly-announced-vaccinations-11-March-2021.pdf>.
19. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-idUSKBN2B71PU>