

## Trastornos de coagulación después de la vacunación ChAdx1 nCov-19 contra la COVID-19

### Bleeding Disorders After ChAdx1 nCov-19 Vaccination Against COVID-19

Henry Mejía-Zambrano<sup>1,a</sup>, Livia Ramos-Calsín<sup>1,2,b</sup>

#### Estimado Editor

La vacuna de Oxford-AstraZeneca (ChAdx1 nCov-19), previene la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) en personas mayores de 18 años; además de estar compuesto por otro virus (de la familia de los adenovirus) que fue modificado para contener el gen para producir una proteína a partir del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), siendo que la vacuna no contenga el virus en sí y no poder causar la enfermedad de la COVID-19 (9). Demostró ser muy eficaz especialmente para prevenir enfermedades graves y la muerte por la COVID-19, incluso después de la primera dosis y la segunda dosis de la vacuna debería aplicarse entre 4 a 12 semanas después de administrar la primera, sin reemplazar una segunda dosis de alguna vacuna de ARNm, de acuerdo al Comité de Medicamentos Humanos (CHMP) (9). Sin la vacuna de AstraZeneca es improbable que las admisiones hospitalarias se hubieran reducido tanto como lo hicieron hasta la fecha (1)

A principios y mediados de marzo de 2021, varios países de Europa detuvieron la campaña de vacunación contra la COVID-19 con la vacuna ChAdx1 nCov-19 (AZD1222) de Oxford-AstraZeneca, luego de varios informes de eventos tromboembólicos que causaron la muerte de algunas personas que habían recibido esta vacuna (2). El 18 de marzo de 2021, después de discutir la información de estas complicaciones, The European Medicines Agency (EMA), concluyó al respecto de la vacuna de Oxford-AstraZeneca que "los beneficios aun superan los riesgos a pesar de un posible vínculo con coágulos sanguíneos raros con plaquetas bajas en sangre" después de la vacunación (1). Esto llevo que varios países reinicien la vacunación con la vacuna COVID-19 de Oxford-AstraZeneca, sin embargo, otros países como Dinamarca, decidieron esperar un examen más detenido de la posible relación entre la vacuna y los eventos tromboembólicos (3). Además, para ayudar a las autoridades nacionales a tomar decisiones sobre como utilizar mejor la vacuna en sus territorios, el CHMP de la EMA ha analizado más de los datos disponibles para poner en riesgo de estos coágulos de sangre muy raros en el contexto de los beneficios de la vacuna de ChAdx1 nCov-19 para diferentes grupos de edad y diferentes tasas de infección en la COVID-19 (9)

El foco de atención se puso en la trombosis del seno venoso cavernoso cerebral (CVST), una afectación poco común con una incidencia de 15 casos por millón de personas en cada año. La CVST es una causa de accidente cerebrovascular que afecta a los jóvenes y a las mujeres, siendo los factores de riesgo importante como, el embarazo y la anticoncepción hormonal (4). El aumento de CVST en Europa y Reino Unido, junto con la ausencia total de casos después de la vacunación de Pfizer o

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima Perú

<sup>2</sup>Licenciada en Enfermería, Dirección de Redes Integradas de Salud Lima Centro – MINSA, Lima, Perú

#### ORCID:

<sup>a</sup><https://orcid.org/0000-0001-7325-7796>

<sup>b</sup><https://orcid.org/0000-0001-7004-9190>

#### Correspondencia:

Livia Yolanda Ramos Calsín

**Dirección postal:** Calle Joaquín Capelo 503 – SMP. Teléfono: 986674245.

**Email:** liv.ramosc@gmail.com

**Fecha de recepción:** 22 de abril de 2021

**Fecha de aprobación:** 01 de octubre de 2021

**Citar:** Mejía-Zambrano HW, Ramos-Calsín LY. Trastornos de coagulación después de la vacunación ChAdx1 nCov-19 contra la COVID-19. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 5(4): 329-331. Recuperado de: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1070>

2616-6097/©2021. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



Moderna, fueron indicadores concretos de que las complicaciones de trombosis tuvieron relación con la vacuna de Oxford-AstraZeneca. Se observó que los afectados también presentaron trombocitopenia que normalmente no se encuentra en los pacientes con CVST (7). El 17 de febrero de 2021, la EMA y la Organización Mundial de la Salud (OMS), iniciaron un estudio descriptivo, que utilizaron informes espontáneos presentados a la base de datos EudraVigilance, donde hubo 54 571 documentos de reacciones, de las cuales, 28 se asociaron con reacciones adversas trombóticas; además, se encontraron 3 muertes que estuvieron relacionados con embolia pulmonar; siendo estos casos, unos eventos extremadamente raros; sin embargo, el 18 de marzo de 2021 el Comité de evaluación de la EMA, concluyó que la vacuna de ChAdx1 nCov-19 era segura, eficaz y que los beneficios superaron a los riesgos (10)

El 19 de marzo de 2021, en Alemania se notificó 13 casos de trombosis de las venas sinusales o cerebrales con más de 1.6 millones de dosis de la vacuna AstraZeneca COVID-19 administradas; además, estos pacientes tenían un síndrome similar a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), lo que sugiere un evento inmunológico como uno de los posibles orígenes de las trombosis (10). Así mismo, el 7 de abril de 2021, durante la conclusión de la EMA, se notificaron varios casos de trombosis asociados con trombocitopenia después de la vacuna de AstraZeneca, incluida la trombosis arterial y venosa esplácnica (5). En un estudio, se encontró una serie de casos de 11 pacientes con trombosis asociados con trombocitopenia, la mayoría fueron mujeres y la edad media fue de 36 años. A partir de los 5 a 16 días posteriores a la vacunación de ChAdx1 nCov-19, los pacientes presentaron uno o más episodios de eventos trombóticos, con la excepción de 1 paciente que presentó

**TABLA 1. Resumen clínico y de laboratorio de 11 pacientes con información clínica disponible. Elaborado a partir de Greinacher A y et al (6)**

Variable	Número de Paciente										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Nadir plaquetario (por mm <sup>3</sup> )	13 000	107 000	60 000	9 000	23 000	75 000	29 000	16 000	13 000	8 000	NA por muerte
CVT	sí	No	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	Pendiente †
Trombosis de vena esplácnica ‡	sí	No	No	No	sí	No	No	No	No	sí	No
Embolia pulmonar	sí	sí	No	No	sí	No	No	No	No	No	No
Otras trombosis	Aortoiliaco	No	No	No	Intraventricular derecha, vena iliofemoral, VCI	No	No	Microvascular diseminado (cerebro, pulmones, riñones) §	Trombos multiorgánicos §	No	Hemorragia cerebral †
Inicio de los síntomas (número de días después de la vacunación)	5	6	9	7	13	7	8	8	16	11	12 ¶
Pico de INR	1,40	1,12	N/A	1,66	1,25	1,05	1,34	N/A	1,70	N/A	N/A
Pico de PTT (seg)	41,6	29,0	N/A	46,6	64,8	23,0	45,0	N/A	46,1	N/A	N/A
pico del dímero d (mg / litro)	142,0	1,8	13,0	N/A	N/A	2,6	> 33,0	N/A	21,0	> 35,0	N/A
Nadir de fibrinógeno (mg / dl)	78	568	N/A	N/A	173	N/A	210	N/A	40	80	N/A
ELISA PF4-heparina (densidad óptica)	3,16	3,08	3,50	3,40	1,20	N/A	N/A	2,02	3,51	2,35	2,16
Ensayo de activación plaquetaria dependiente de PF4	Pos	Pos II	Pos	Pos	Pos	N/A	N/A	Pos	Pos	Pos	Pos
Tratamiento con heparina	sí	HBPM **	Desconocido	sí	sí	Desconocido	sí	No	No	No	No
Otra condición médica	No	No	No	CND	VWD-I; FVL ACL-Abs	No	No	No	No	No	Desconocido
Salir	Fatal	Recuperación	Desconocido	Fatal	Recuperación	Recuperación	Recuperación	Fatal	Fatal	Fatal	Fatal

\* Se enumeran los datos de los primeros cuatro pacientes (incluido el paciente índice) que fueron evaluados y que tenían resultados de laboratorio detallados y de otros siete pacientes que tenían trombocitopenia, trombosis o hemorragia mortal y para los que se disponía de información clínica. Uno de los 11 pacientes estaba tomando un anticonceptivo oral; otros dos pacientes tenían un dispositivo intrauterino hormonal. ACL-Abs denota anticuerpos anticardiolipina, CND trastorno neurológico crónico, trombosis venosa cerebral (sinusal) CVT (que indica la presencia de trombosis de vena cerebral, trombosis sinusal o ambas), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas ELISA, factor V de FVL Leiden, INR internacional relación normalizada, dispositivo intrauterino DIU, VCI vena cava inferior, heparina de bajo peso molecular HBPM, NA no disponible, factor 4 plaquetario PF4, Pos positivo, tiempo de tromboelastina parcial PTT,

† Los resultados neuropatológicos cerebrales estaban pendientes al momento de este informe; No se había descartado CVT.

‡ La trombosis de la vena esplácnica indica trombosis de las venas porta, mesentérica, esplénica o hepática.

§ Estos fueron hallazgos post mortem.

¶ Este es el día en que se encontró el cuerpo del difunto.

|| Posteriormente se demostró que la muestra que tuvo un resultado negativo inicial en el ensayo de activación plaquetaria potenciada con PF4 dio positivo cuando se probó con otros donantes de plaquetas.

\*\* El tratamiento con heparina de bajo peso molecular se asoció con una mejoría clínica y un aumento del recuento de plaquetas (107.000 a 132.000 durante un periodo de 3 días). Luego, se cambió al paciente a un anticoagulante oral directo cuando el ELISA mostró resultados positivos para anticuerpos contra PF4-heparina, con una mayor recuperación clínica y del recuento de plaquetas.

un evento de hemorragia intracranial fatal. De los pacientes con uno o más episodios de eventos trombóticos, 9 tenían trombosis venosa cerebral, 3 pacientes tuvieron trombosis esplácnica, 3 pacientes padecieron embolia pulmonar y 4 pacientes mostraron otras trombosis; de estos pacientes, 6 fallecieron. Ninguno de los pacientes recibió heparina antes de la aparición de los síntomas. Los 28 pacientes que dieron resultados positivos en anticuerpos contra PF4-heparina dieron positivo al ensayo de activación plaquetaria en presencia de PF4 independiente de heparina. La activación plaquetaria fue inhibida por altos niveles de heparina (6) (Tabla 1)

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, recibieron 79 informes de trombosis, asociados a niveles bajos de plaquetas, de las cuales 44 eran CVST. De estos 79 casos (13 graves), 51 eran mujeres y 28 (6 graves) hombres, presentaron los síntomas de trombosis después de la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca, siendo el riesgo en los grupos de edad más joven (7). Todavía hay mucho que desconocemos sobre la trombosis potencialmente vinculada a la vacunación contra el SARS-CoV-2 y gran parte de la información utilizada por las autoridades reguladoras no se hicieron público (8). Las agencias reguladoras de la Unión Europea y el Reino Unido actuaron con eficacia a los eventos negativos suscitados, pero deben de publicar no solo sus conclusiones, sino los datos y análisis de sus conclusiones (7).

Aun sigue siendo cierto que los beneficios son mayores que las complicaciones de la vacuna AstraZeneca, en los diferentes grupos de edad adulta. Los hallazgos de los estudios deben de ser interpretados con cautela, ya que la sub notificación junto con los sesgos de notificación pueden limitar la generalidad de los hallazgos. Es difícil determinar un efecto causal de la vacuna sobre el efecto causal de la vacuna sobre el número de enfermedades notificadas. No se puede confirmar un efecto causal claro y factores y múltiples causas de los eventos trombóticos que no se reportaron o notificaron. Se requiere más investigación para el asesoramiento en los procesos de vacunación de ChadX1 nCov-19 a los gobiernos y la población en general.

### Contribución de los autores

Todos los autores participaron en todo el proceso de la investigación.

### Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni con instituciones ni otros autores.

### Fuentes de financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación.

## Referencias

1. Bernal J, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. medRxiv [Internet]. 2021 [citado el 19/04/2021]; 2021.03.01.21252652. Disponible: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.21252652>
2. Voysey M, Costa Clemens S, Madhi S, Weckx L, Folegatti P, Aley P, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2021 [citado el 19/04/2021]; 397(10277): 881-891. Disponible: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621004323>
3. Agencia Europea de Medicamentos. Vacuna COVID-19 AstraZeneca: los beneficios aún superan los riesgos a pesar del posible vínculo con coágulos sanguíneos raros con plaquetas bajas en sangre [Internet]. 2021 [citado el 19/04/2021]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
4. Medicherla C, Pauley R, de Havenon A, Yaghi S, Ishida K, Torres J. Cerebral venous sinus thrombosis in the covid-19 pandemic. *Journal of Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2020 [citado el 19/04/2021]; 40(4): 457-462. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186264/?dopt=Abstract>
5. EMA. Vacuna COVID-19 de AstraZeneca: EMA encuentra un posible vínculo con casos muy raros de coágulos de sangre inusuales con plaquetas bajas en sangre [Internet]. 2021 [citado 19/04/2021]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
6. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 [citado el 19/04/2021]; NEJMoa2104840. Disponible: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104840>
7. Salud Pública de Inglaterra. Orientación: vacunación covid-19 y coagulación sanguínea [Internet]. 2021 [citado el 19/04/2021]. Disponible: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-and-blood-clotting/covid-19-vaccination-and-blood-clotting>
8. Hunter P. Thrombosis after covid-19 vaccination. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado el 19/04/2021]; 373: 958. Disponible: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n958>
9. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks in context [Internet]. 2021 [citado el 27/06/2021]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>
10. Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database. *Vaccines* [Internet]. 2021 [citado el 27/06/2021]; 9(4): 393. Disponible: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/4/393>