

Lima, abril de 2021

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N°04 -2021

# Riesgo de eventos trombóticos luego de vacunación contra SARS-CoV-2

## Nota Técnica



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

## Nota técnica N° 04-2021: Riesgo de Eventos Trombóticos luego de vacunación contra SARS-CoV-2

**PATOLOGÍA:** COVID-19

**FECHA:** 22 de abril de 2021

### ANTECEDENTES

- El presente informe se realiza en atención a la solicitud de la Jefatura del INS, efectuada el 19 de abril de 2021 y tiene por objetivo identificar la evidencia disponible respecto al riesgo de eventos trombóticos luego de la vacunación contra SARS-CoV-2.

### ANÁLISIS

#### I. INTRODUCCIÓN

Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2 hasta la última actualización el 19 de abril de 2021, el centro de vacunación de la London School of Hygiene and Tropical Medicine reporta que existen 13 vacunas autorizadas al menos por una entidad regulatoria nacional: Dos vacunas RNA (Pfizer-BioNTech, Moderna), cinco vacunas convencionales de virus inactivado (BBIBP-CorV, WIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin, CoviVac), cuatro vacunas que usan vectores virales (Sputnik V, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Convidencia), y dos vacunas basadas en subunidades proteicas (EpiVacCorona, RBD-Dimer) (1).

Hasta el 20 de abril del 2021, 928.68 millones de dosis de vacunas han sido administradas a nivel mundial según los reportes de las agencias de salud de cada país (2). La eficacia de las vacunas reportada en ensayos clínicos fase III varía desde 60% hasta 95% para casos sintomáticos (1). Según el Centro para Control de Enfermedades los EEUU, las vacunas para COVID-19 son seguras y efectivas, siendo la mayoría de eventos adversos leves, como hinchazón, enrojecimiento y dolor en el sitio de inyección, fiebre, dolor de cabeza, cansancio, dolores musculares, escalofríos, y náusea (3). También manifiesta que existe un pequeño número de personas que pueden presentar una reacción alérgica severa, aunque es extremadamente rara. La Organización Mundial de la Salud (OMS) expresa una posición similar (4), y además cuenta con el Grupo Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) que está constantemente informado y aconsejando a la OMS sobre seguridad de las vacunas y posibles reacciones adversas a nivel mundial (5); justamente el reporte de este comité respecto a la seguridad de la Vacuna AstraZeneca, específicamente sobre el riesgo de eventos trombóticos, es la razón de esta opinión técnica.

#### I.A Vacuna Oxford–AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield)

**Composición:** Adenovirus vector de Chimpancé (ChAdOx1)

**Esquema:** 2 dosis separadas entre 4–12 semanas

**Mecanismo de Acción:** El vector es un adenovirus de simio con replicación deficiente que contiene la secuencia completa de la proteína “Spike” de SARS-CoV-2 junto a la secuencia líder del activador de plasminógeno activado. El adenovirus usado no está inactivado, solo carece de los genes necesarios para su replicación. Una vez que se entra en contacto con la superficie de las células humanas, ingresa, libera sus genes, que son transportados al núcleo, donde la célula humana los transforma en RNA mensajero que se traduce en proteínas.

#### I.A.1. Cronología respecto al reporte de Eventos Trombóticos con Plaquetopenia:

El 3 de marzo del 2021, Austria suspendió el uso de la vacuna luego que dos personas presentaron coágulos sanguíneos luego de la vacunación, falleciendo una persona. En total 4 casos fueron identificados en el mismo lote de un millón de dosis (6). Varios países europeos siguieron ese ejemplo y suspendieron la vacunación con AstraZeneca. El 11 de marzo 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) señaló que no había asociación causal entre problemas de coagulación con la vacuna. Según EMA, a esa fecha habían sido reportados 30 casos de un total

de 5 millones de personas vacunadas en el área económica europea. EMA considero que esa tasa no era mayor a la de la población general (7). El 12 de marzo, la OMS tampoco encontró relación causal. El 14 de marzo, AstraZeneca reporto que de 17 millones de personas que recibieron la vacuna hasta el 8 de marzo, había 15 casos de trombosis venosa profunda y 22 de tromboembolismo pulmonar, más bajo que lo esperado en una población de ese tamaño (8).

El 15 de marzo, el instituto Paul Ehrlich de Alemania, reporto que de 1.6 millones de vacunados, hubo 7 casos de trombosis venosa cerebral en conjunto con deficiencia de plaquetas, lo cual fue mayor a lo esperado en la población general (9). El 18 de Marzo, EMA anuncio que de 20 millones de personas vacunadas, hubo 7 casos de coagulación intravascular diseminada, y 18 casos de trombosis venosa cerebral (10). En marzo 29, Canadá, a pesar de no haber presentado casos; recomendó suspender la vacunación en menores de 55 años. En marzo 30, Alemania anuncio que la vacunación en menores de 60 estaría a discreción de la discusión médico-paciente. El 25 de marzo 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una comunicación, diciendo que, aunque los beneficios de la vacuna superan los riesgos, se han observado casos muy raros de Coágulos asociados a Baja de plaquetas. EMA aconseja a los profesionales de la salud estar alertas a posibles signos y síntomas de Tromboembolismo y de Plaquetopenia (11). El 29 de marzo hubo la evaluación de un grupo ad-hoc de expertos convocado por EMA, informe revisado por el comité de seguridad de EMA (PRAC) en marzo 31 (12).

En abril 7, EMA emitió un comunicado sobre sus hallazgos durante la reunión del PRAC, estableciendo que los beneficios de la vacuna aun superan los riesgos. Revisaron 62 casos de trombosis venosa cerebral sinusal, y 24 casos de trombosis esplácnica abdominal de los cuales la mayoría ocurrió en mujeres menores de 60 años, y 18 casos fueron fatales. Esta evaluación fue basada en reportes espontáneos a la base de seguridad de drogas de la EU (EudraVigilance) hasta el 22 de Marzo en 25 millones de personas que recibieron la vacuna (13). EMA considera que el mecanismo sería una respuesta inmune anormal que llevaría un desorden similar a la plaquetopenia inducida por heparina. En una actualización a este reporte, se agregó que hasta el 4 de abril, hubo 169 casos de trombosis venosa cerebral y 53 casos de trombosis de la vena esplácnica de un aproximado de 34 millones de personas vacunadas, lo cual no cambia las apreciaciones del PRAC (13).

En los destacados de la evaluación del PRAC del 6-9 Abril 2021, EMA declaró que si existen casos muy raros de Coágulos sanguíneos combinado con plaquetas bajas durante las dos semanas siguientes a la vacunación y deberían ser listados como efectos secundarios muy raros de la vacuna AstraZeneca; sin embargo resaltó nuevamente que los beneficios de la vacuna aun superan los riesgos (14).

EMA recomienda que el medico informe al paciente de este riesgo, que los beneficios aún son mayores (15), y que tanto los pacientes como profesionales de la salud estén atento a síntomas como:

- Falta de aire
- Dolor de pecho
- Hinchazón de piernas
- Dolor abdominal persistente
- Síntomas neurológicos como dolor de cabeza severo y persistente o visión borrosa
- Pequeñas manchas debajo de la piel en sitios distantes a la inyección de la vacuna

A pesar de la evaluación de EMA, el día 14 de abril, el gobierno de Dinamarca fue el primer país en decidir el retiro de la vacuna AstraZeneca de su programa de vacunación en forma permanente (16). Ningún otro país ha tomado una decisión similar hasta la fecha.

## **I.B. Vacuna Johnson & Johnson (Janssen Vaccines, BIDMC)**

**Composición:** Adenovirus vector Humano (Ad26)

**Esquema:** 1 sola dosis

**Mecanismo de Acción:** El vector es un adenovirus humano con replicación incompetente que contiene la secuencia completa de la proteína “Spike” de SARS-CoV-2. El adenovirus usado no

está inactivado, solo carece de los genes necesarios para su replicación. Una vez que ingresa a las células humanas, libera sus genes, que son transportados al núcleo, donde la célula humana los traslada a RNA mensajero que es traducido en la proteína S del coronavirus.

### ***I.B.1. Cronología respecto al reporte de Trombosis Venosa Cerebral con Plaquetopenia:***

La agencia regulatoria europea de medicamentos EMA (European Medications Agency) reportó cuatro casos de coágulos sanguíneos con baja de plaquetas en pacientes que recibieron la vacuna Johnson y Johnson, uno procedente de un ensayo clínico, y el resto en el programa de vacunación de EEUU, donde se viene usando. De los cuatro casos, uno fue fatal. El comité de seguridad de EMA (PRAC) revisó estos casos en su reunión del 6-9 de abril 2021, y describió este evento como una señal de alerta, aunque aún no está clara su asociación causal (14). En abril 13 2021, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de EEUU, anunciaron en forma conjunta la investigación sobre seis casos “extremadamente raros” de trombosis venosa cerebral sinusal con niveles bajos de plaquetas, ocurridas en mujeres entre 18 y 48 años de edad que recibieron la vacuna en los EEUU. Según CDC y FDA, hasta el 12 de abril, se habían dado 6.8 millones de dosis en EEUU, de los cuales hubo seis casos de trombosis venosa sinusal cerebral combinada con niveles bajos de plaquetas. Estos casos ocurrieron entre 6 a 13 días luego de la vacunación. Ambas agencias iniciaron la investigación sobre estos hechos, y mientras tanto recomendaron PAUSAR el uso de la vacuna hasta que el proceso de investigación este completo. También detallaron que estos eventos parecen ser extremadamente raros. Sugieren a la población vacunada con esta vacuna contactar a sus proveedores de salud en caso desarrollen dolores de cabeza, dolor abdominal, dolor de piernas, o falta de aire dentro de las 3 semanas luego de la vacunación (17) (18). Siguiendo esa acción, Sudáfrica decidió suspender la distribución de la vacuna el 13 de abril hasta que haya más información disponible a pesar que la han venido usando en su personal de salud y no han tenido reportes de EAS similares (19). La compañía Johnson y Johnson asimismo decidió posponer el envío de sus vacunas a la Unión Europea hasta que se clarifique la relación entre la vacuna y el EAS. Asimismo anunció una pausa en el enrolamiento de pacientes en todos sus ensayos clínicos (20).

### **I.C. Objetivos del Informe**

El objetivo del presente informe es identificar y sistematizar la evidencia disponible respecto al riesgo de eventos tromboticos luego de recibir alguna de las vacunas en uso para prevenir COVID-19.

## **II. MÉTODOS:**

Se efectuó una búsqueda sistemática hasta el 22 de abril de 2021 en las bases científicas MEDLINE/Ovid, EMBASE/Ovid, y LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS); y en los servidores de distribución de manuscritos aún no publicados (sin revisión por pares) medRxiv y OSF-preprints; incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros) según cada base de datos para “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, vacunas y eventos tromboticos. Se revisaron también las referencias de los estudios incluidos. Las estrategias de búsqueda están disponibles en el Anexo 01.

La pregunta PICO abordada es:

<b>P</b>	Personas en riesgo de exposición al SARS-CoV-2
<b>I</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vacuna desarrollada por AstraZeneca, denominada AZD1222 ó ChAdOx1 nCoV-19 ó Covishield</li> <li>2. Vacuna desarrollada por Gamaleya: Gam-COVID-Vac ó Sputnik V</li> <li>3. Vacuna desarrollada por Johnson &amp; Johnson (Janssen): Ad26.COV2.S</li> <li>4. Vacuna desarrollada por Sinopharm: BBIBP-CorV</li> <li>5. Vacuna desarrollada por Pfizer/BioNTech: BNT162b2 ó Tozinameran o Comirnaty</li> <li>6. Vacuna desarrollada por Moderna: mRNA-1273</li> <li>7. Vacuna desarrollada por Curevac, denominada CVnCoV</li> </ol>
<b>C</b>	Placebo, otra vacuna o medidas preventivas estándares.
<b>O</b>	<p>Riesgo de desarrollar eventos Trombóticos post vacunación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidencia de trombosis venosa profunda</li> <li>- Incidencia de trombosis venosa cerebral y/o sinusal</li> <li>- Incidencia de tromboembolismo pulmonar</li> <li>- Incidencia de coagulación intravascular diseminada</li> <li>- Mortalidad debido a evento trombótico</li> </ul>

Para este informe, los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Estudios que reporten los desenlaces de interés asociados a cualquiera de las siguientes vacunas:
  - Vacuna desarrollada por AstraZeneca, denominada AZD1222 ó ChAdOx1 nCoV-19 ó Covishield
  - Vacuna desarrollada por Gamaleya: Gam-COVID-Vac ó Sputnik V
  - Vacuna desarrollada por Janssen: Ad26.COV2.S
  - Vacuna desarrollada por Sinopharm: BBIBP-CorV
  - Vacuna desarrollada por Pfizer/BioNTech: BNT162b2 ó Tozinameran o Comirnaty
  - Vacuna desarrollada por Moderna: mRNA-1273
  - Vacuna desarrollada por Curevac, denominada CVnCoV
- Ensayos clínicos controlados, de cualquier fase de desarrollo clínico, publicados o en etapa de pre-impresión (manuscritos no certificados por una revisión por pares) que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces considerados.
- Estudios de efectividad y seguridad post comercialización, publicados o en etapa de pre-impresión (manuscritos no certificados por una revisión por pares) que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces considerados.
- Estudios Observacionales, publicados o en etapa de pre-impresión (manuscritos no certificados por una revisión por pares) que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces considerados.
- Reportes de Seguridad, y/o Recomendaciones sobre Seguridad de Agencias Regulatorias Internacionales (WHO, EMA) o de Agencias Regulatoras de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria, definidas según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú (21).
- Idioma: Inglés, español o portugués.
- Se excluyeron estudios realizados en animales y modelos matemáticos.

La selección de los estudios y extracción de los datos no fue pareada.

### III. RESULTADOS

El flujo de selección y motivos de exclusión de los estudios, están disponible en el Anexos 02.

#### *III.A. Características de los estudios incluidos*

Se identificaron 09 posibles publicaciones; de ellos, hubo 02 comunicados de prensa y 01 estimación de trombosis venosa en población general y fueron excluidos. Los 06 estudios restantes fueron todos estudios observacionales, correspondiendo a 04 reportes o series de casos, y a 02 análisis de datos de vigilancia farmacológica. Debido al tipo de estudios encontrados, no fue posible evaluar la calidad de evidencia. De los seis reportes, 02 reportes corresponden a manuscritos no publicados ni certificados por una revisión por pares, por lo que éstos podrían modificar sus resultados y/o conclusiones en sucesivas versiones hasta su publicación y no es posible garantizar que respondan satisfactoriamente la revisión por pares y sean finalmente publicados.

#### *III.B. Estudios identificados*

- 1. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination (22)**  
Serie de casos publicada en New England Journal Medicine el 9 de abril 2021. Reportan en Noruega 5 pacientes que presentaron trombosis venosa y plaquetopenia 7 a 10 días después de recibir la primera dosis de la vacuna ChAdOx1. Los pacientes fueron trabajadores de salud entre 32 a 54 años, cuatro mujeres y un hombre. Todos tuvieron altos niveles de anticuerpos anti-complejo plaqueta-heparina (complejo PF4-Heparina) que suelen verse en plaquetopenia inducida por dicho medicamento. Hubo 3 fatalidades. Estos 5 casos ocurrieron en una población de más de 130 mil personas vacunadas, por lo que los autores postulan que debe ser un evento muy raro.
- 2. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination (23)**  
Serie de casos publicada en New England Journal Medicine del 9 de abril 2021. Reportan en Austria y Alemania 11 pacientes que presentaron trombosis venosa y plaquetopenia luego de recibir la vacuna ChAdOx1. Nueve eran mujeres, con una mediana de edad de 36 años. De los 11 pacientes, 9 tuvieron trombosis venosa cerebral, 3 trombosis de la vena esplácnica, 3 embolismo pulmonar, y 4 trombosis en otras áreas. De los casos reportados, fallecieron 6. Cinco tenían coagulación intravascular diseminada. Todos los pacientes (09) que fueron evaluados para presencia de anticuerpos anti-complejo plaqueta-heparina fueron positivos.
- 3. Thrombocytopenia and Intracranial venous sinus thrombosis after "covid-19 vaccine AstraZeneca" exposure (24)**  
Publicación en el Journal of Clinical medicine del 2 de abril 2021. Reporte en Alemania de 3 casos de mujeres con trombosis venosa sinusal intracraneal. Edades entre 22 y 46 años. Todas presentaron plaquetopenia y la presencia de anticuerpos anti-complejo plaqueta-heparina. No hubo fallecidos.
- 4. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine (25)**  
Carta al editor en el Internal and Emergency Medicine del 16 de abril 2021. Se reporta un caso de trombosis venosa en un recipiente de la vacuna Pfizer en Italia. Mujer de 66 años, que desarrollo problemas luego de la segunda dosis, luego recuperada sin problemas. En este caso no hubo plaquetopenia y el tamizaje para trombofilia fue negativo.
- 5. Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine reported to EudraVigilance database (26)**  
Preprint en MedRxiv del 21 de marzo 2021. Análisis de la Vigilancia de Medicamentos Europea EudraVigilance, el cual recaba reportes espontáneos sobre reacciones adversas a



medicamentos. De 54571 eventos reportados a la vacuna AstraZeneca, se identificó 28 eventos tromboembólicos; de los cuales 19 (67%) fueron sometidos por profesionales de la salud. 17 (60.7%) eran personas entre 18 y 64 años. 19 eran mujeres y 9 hombres. 6 casos fueron de embolismo pulmonar. Al momento de su evaluación había 2 casos fatales en mujeres, y 1 en mujeres. Los autores concluyen que con 28 casos de 17 millones de personas vacunadas con AstraZeneca, este debe ser un evento extremadamente raro.

#### **6. 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 (27)**

Preprint en Open Science Framework (OSF) preprints del 15 de abril 2021. Análisis de Vigilancia de un sistema de registros electrónicos médicos de 59 organizaciones de salud (TriNetX Analytics) sobre todo basadas en los EEUU que cubren 81 millones de personas. Evalúan la incidencia de trombosis venosa cerebral (TVC) en las dos semanas siguientes al: diagnóstico de COVID (N=513,284), diagnóstico de influenza (N=172,742), o la recepción de la vacuna Pfizer o Moderna (N=489,871). Los autores encuentran que la incidencia de TVC luego de COVID-19 fue 39 casos por millón de personas (IC95% 25.2-60.2), lo cual fue mayor a los encontrado para influenza: 0 casos por millón de personas (IC95% 0.0-22.2); o luego de recibir las vacunas RNA: 4.1 casos por millón de personas (IC95% 1.1-14.9). Además, consideran que también fue mayor al estimado por EMA para la vacuna AstraZeneca de 5.0 casos por millón de personas (169 casos de 34 millones vacunados al 4 de abril; IC95% 4.3-5.8) y a la incidencia histórica de TVC en los EEUU: rango de 13.9 a 20.2 casos por millón de personas en cualquier periodo de 2 semanas (28).

## CONCLUSIONES

- Se han reportado múltiples notificaciones de eventos trombóticos en receptores de las vacunas para COVID-19 de AstraZeneca, Johnson y Johnson, e incluso BioNtech-Pfizer. Estos eventos han sido principalmente trombosis venosa profunda, trombosis venosa cerebral, trombosis de la vena esplácnica, y tromboembolismo pulmonar. En muchos casos se acompañan de plaquetopenia.
- Las agencias reguladoras de medicamentos en Europa (EMA) y en EEUU (FDA) no consideran que el riesgo de eventos trombóticos sea mayor al de la población en general; y aún consideran que los beneficios de la vacunación superan a los riesgos. A pesar de ello, algunos países como Dinamarca han decidido detener el uso de la vacuna AstraZeneca, otros países como Alemania, limitarla en menores de 60 años. En el caso de Vacuna Johnson y Johnson; FDA, CDC, y la propia farmacéutica han decidido pausar su uso en EE. UU, y la ejecución de ensayos clínicos hasta esclarecer mejor la naturaleza de estos eventos.
- La búsqueda sistemática identificó 6 artículos científicos, 4 publicados en revistas indexadas y 2 como preprints. De ellos, los 4 artículos publicados son series o reportes de casos. Los dos en preprint son análisis de los sistemas de vigilancia farmacológica, y comparan las incidencias de eventos trombóticos en diferentes poblaciones.
- De las tres series de casos publicadas sobre la vacuna AstraZeneca, se reportan en total 19 casos, todos con eventos trombóticos y plaquetopenia concomitante. Hubo en conjunto 9 casos fatales, por lo que la letalidad de este evento es alta. Todos encontraron presencia de anticuerpos anti-complejo plaqueta-heparina; lo que sugiere un mecanismo autoinmune similar al que ocurre como reacción al uso de heparina, en la cual se presentan fenómenos trombóticos junto a caída de plaquetas.
- Se encontró un reporte de caso de trombosis venosa profunda luego de vacunación con Pfizer-BioNtech, la cual tuvo un desenlace favorable. No hubo plaquetopenia y no se evaluó la presencia de anticuerpos anti-complejo plaqueta-heparina. Este reporte eleva la

posibilidad que los eventos trombóticos también se den luego de la aplicación de vacunas RNA.

- No hay reportes o series de caso respecto a eventos trombóticos con vacunas de Johnson y Johnson, ni respecto a otras de las 10 otras vacunas que existen en el mercado.
- Los datos de vigilancia de medicamentos de Europa (EudraVigilance), fueron analizados por un grupo de investigadores. Ellos encuentran 28 reportes de eventos trombóticos asociados al uso de la vacuna AstraZeneca entre el 17 febrero y el 12 marzo 2021. Al no tener el número exacto de vacunados en ese periodo no puede calcular incidencia del evento.
- Los datos obtenidos de un sistema de registros electrónicos en EEUU fueron analizados para evaluar la incidencia de casos de tromboembolismo con las vacunas RNA, ya sean Pfizer-BioNtech o Moderna. Los autores estimaron una incidencia de Trombosis venosa cerebral luego de las dos semanas siguientes a tener COVID-19 de 39 por millón de personas (IC95% 25.2-60.2), lo cual fue mayor al encontrado luego de recibir las vacunas RNA (4.1 por millón de personas IC95% 1.1-14.9). Los autores además estiman la incidencia de eventos trombóticos luego de la aplicación de AstraZeneca según los reportes de EMA en 5.0 por millón de personas (IC95% 4.3-5.8), concluyendo que la incidencia de eventos trombóticos es muchísimo más baja luego de vacunación con AstraZeneca o las vacunas RNA, que luego de tener COVID-19.
- Por lo tanto, hasta el momento no existe evidencia que las vacunas provoquen una mayor tasa de eventos trombóticos comparado con la población en general o con pacientes post-diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, ha sido reconocido como un evento secundario muy raro; cuya explicación fisiopatológica sería un proceso autoinmune similar al que ocurre contra el complejo plaqueta-heparina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Vaccine Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape/](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/).
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Understanding Vaccination Progress by Country [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/international>.
3. CDC. COVID-19 Vaccination [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines safety [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines-safety](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines-safety).
5. World Health Organization, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). COVID-19 vaccines technical documents [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera-\(november-2015---august-2017\)](https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera-(november-2015---august-2017)).
6. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC preliminary view suggests no specific issue with batch used in Austria [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria>.



7. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 March 2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-march-2021>.
8. AstraZeneca. Update on the safety of COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-the-safety-of-covid-19-vaccine-astrazeneca.html>.
9. Paul-Ehrlich-Institut. News - The Paul-Ehrlich-Institut informs - Temporary Suspension of Vaccination with COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210315-pei-informs-temporary-suspension-vaccination-astra-zeneca.html>.
10. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>.
11. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Update on ongoing evaluation of blood clot cases [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases>.
12. European Medicines Agency. signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid\_en.pdf [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf).
13. European Medicines Agency. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril 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>.
14. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 April 2021 [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-april-2021>.
15. European Medicines Agency. covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021\_en.pdf [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf).
16. Danish Health Authority. Denmark continues its vaccine rollout without the COVID-19 vaccine from AstraZeneca [Internet]. [citado 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.sst.dk/en/english/news/2021/denmark-continues-its-vaccine-rollout-without-the-covid-19-vaccine-from-astrazeneca>.
17. CDC. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>.

18. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine Janssen: assessment of very rare cases unusual blood clots with low platelets continues [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-assessment-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-platelets-continues>.
19. African Agency. South Africa halts rollout of Johnson & Johnson vaccine [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.aa.com.tr/en/africa/south-africa-halts-rollout-of-johnson-johnson-vaccine/2208115>.
20. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Statement on COVID-19 Vaccine (Updated) | Johnson & Johnson [Internet]. Content Lab U.S. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-statement-on-covid-19-vaccine-updated>.
21. Ministerio de Salud del Peru, DIGEMID. Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia Sanitaria [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=540>.
22. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2021.
23. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2021.
24. Wolf M, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bazner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after «covid-19 vaccine astrazeneca» exposure. *J Clin Med*. 2021;16(3):803-4.
25. Carli G, Nichele I, Ruggeri M, Barra S, Tosetto A. Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *Intern Emerg Med*. abril de 2021;16(3):803-4.
26. Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine reported to EudraVigilance database. *medRxiv*. 21 de marzo de 2021;2021.03.19.21253980.
27. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Sierra L, Harrison PJ. COVID-19 and cerebral venous thrombosis: a retrospective cohort study of 513,284 confirmed COVID-19 cases. 14 de abril de 2021 [citado 22 de abril de 2021]; Disponible en: <https://osf.io/a9jdq/>.
28. Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. *Neurology*. 20 de octubre de 2020;95(16):e2200-13.



**Autor**

Roger Araujo Castillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

**Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

*NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

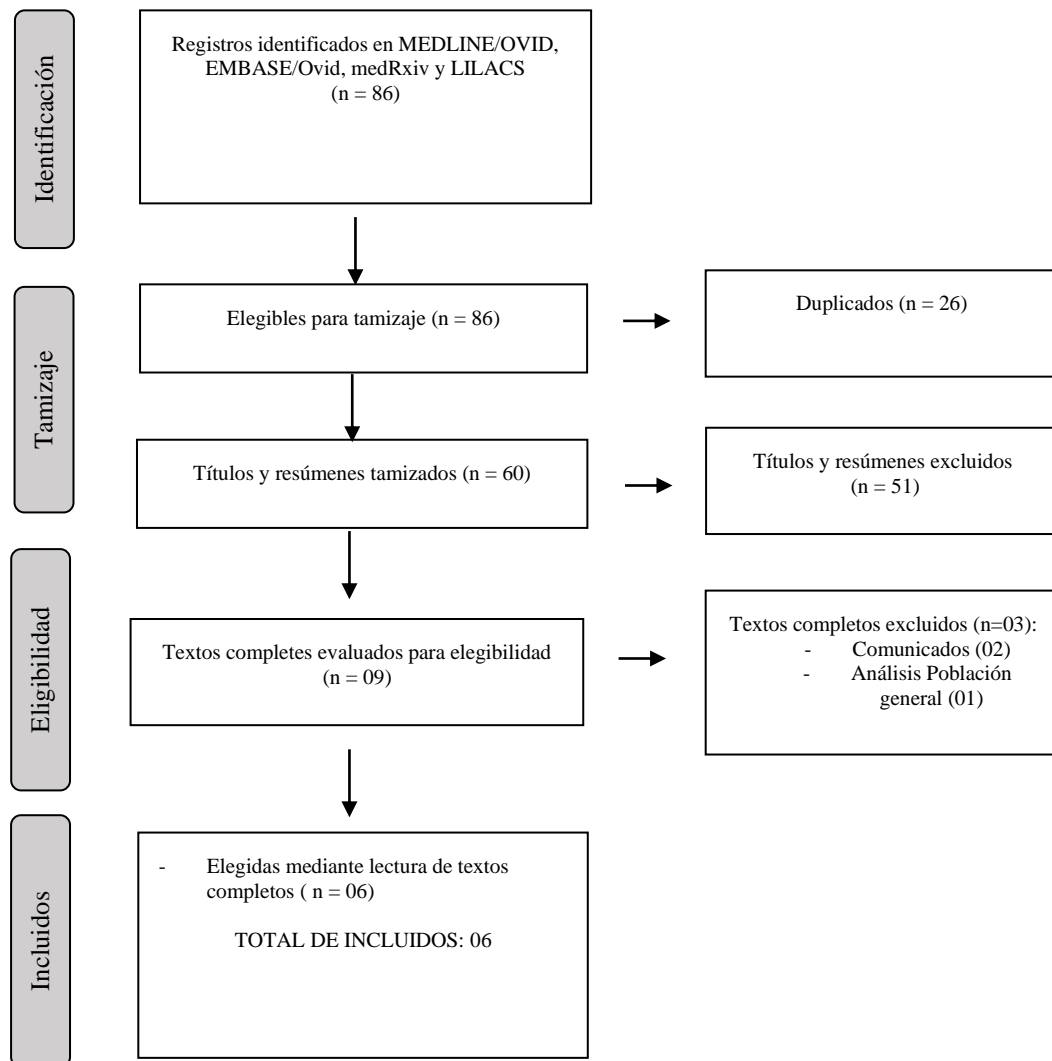
**ANEXO 01. Estrategia de búsqueda**

<b>Base: MEDLINE/OVID</b>		
<b>Fecha: 22 de abril de 2021</b>		
1	("Coronavirus Infections"[MeSH Terms]) Filters: Abstract	54 248
2	("corona*" [Title/Abstract] OR "corono*" [Title/Abstract] OR "coronavirus*" [All Fields] OR "coronavirus*" [All Fields] OR "2019-nCoV" [Title/Abstract] OR "2019nCoV" [All Fields] OR "2019-CoV" [All Fields] OR "nCoV2019" [All Fields] OR "nCoV19" [All Fields] OR "nCoV-2019" [Title/Abstract] OR "COVID-19" [Title/Abstract] OR "COVID-19" [MeSH Terms] OR "COVID-19" [All Fields] OR "covid19" [All Fields] OR "HCoV-19" [Title/Abstract] OR "HCoV19" [All Fields] OR "CoV" [All Fields] OR "2019 novel*" [Title/Abstract] OR "sars cov 2" [MeSH Terms] OR "sars cov 2" [All Fields] OR "ncov" [All Fields] OR "n-cov" [Title/Abstract] OR "SARSCoV-2" [Title/Abstract] OR "SARSCoV-2" [Title/Abstract] OR "SARSCoV2" [Title/Abstract] OR "SARS-CoV2" [Title/Abstract] OR "SARSCov19" [All Fields] OR "SARS-Cov19" [Title/Abstract] OR "SARS-Cov-19" [Title/Abstract] OR "SARSr-cov" [All Fields] OR "Ncovor" [All Fields] OR "ncorona*" [All Fields]) Filters: Abstract	492 001
3	(1 OR 2) Filters: Abstract	493 777
4	("Vaccines" [MeSH Terms] OR "vaccin*" [Title/Abstract] OR "immuni*" [Title/Abstract]) Filters: Abstract	502 320
5	(3 AND 4) Filters: Abstract	13 306
6	("Embolism and Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Thromboembolism" [MeSH Terms] OR "Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Venous Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Venous Thromboembolism" [MeSH Terms] OR "Intracranial Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Lateral Sinus Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Cavernous Sinus Thrombosis" [MeSH Terms] OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" [MeSH Terms] OR "Pulmonary Embolism" [MeSH Terms] OR "Disseminated Intravascular Coagulation" [MeSH Terms]) Filters: Abstract	138 582
7	(5 AND 6) Filters: Abstract	44

<b>Base: EMBASE/OVID</b>		
<b>Fecha: 22 de abril de 2021</b>		
1	"coronavirus infections" or "coronavirus infection"	9 087
2	(coronavirus* or coronavirus* or coron?virinae* or "2019-nCoV" or 2019nCoV or 2019-CoV or nCoV2019 or "nCoV-2019" or "COVID-19" or COVID19 or "CORVID-19" or CORVID19 or "WN-CoV" or WNCov or "HCoV-19" or HCoV19 or CoV or "2019 novel*" or Ncov or "n-cov" or "SARSCoV- 2" or "SARSCoV-2" or "SARSCoV2" or "SARS-CoV2" or SARSCov19 or "SARS-Cov19" or "SARSCov-19" or "SARS-Cov-19" or SARSr-cov or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or Wuhan virus* or novel CoV or CoV 2 or CoV2 or betacoron?vir*).kw,tw.	136 760
3	1 OR 2	137 598
4	"vaccine*" .mp.	416 987
5	3 AND 4	9 301
6	"Thromboembolism" OR "Thrombosis" OR "Venous Thrombosis" OR "Venous Thromboembolism" OR "Intracranial Thrombosis" OR "Sinus Thrombosis" OR "Pulmonary Embolism" OR "Disseminated Intravascular Coagulation"	235 406
7	5 AND 6	35

<b>Base:</b> LILACS		
<b>Fecha:</b> 22 de marzo de 2021		
1	Coronavirus [Palabras] and VACUNA* [Palabras] and Trombosis [Palabras]	1
<b>Base:</b> medRxiv		
<b>Fecha:</b> 22 de marzo de 2021		
1	Title (Coronavirus OR COVID-19) and (Vaccine) and (Thrombosis OR Thrombotic)	1
<b>Base:</b> OSF preprints		
<b>Fecha:</b> 22 de marzo de 2021		
1	COVID-19 AND vaccine AND thrombo*	5

### Anexo 02. Flujograma de selección de estudios





### Anexo 03. Mensajes claves

#### 1. ¿Qué vacunas fueron evaluadas?

<b>A</b>	Vacunas que usan un adenovirus conteniendo una sección del virus que causa COVID-19	AstraZeneca (ChAdOx1) Janssen (Ad26) Gamaleya (Sputnik V)
<b>B</b>	Vacunas que usan una sección del material genético (RNA) del virus que causa COVID-19	Pfizer (BNT162b2) Moderna (mRNA-1273) Curevac (CVnCoV)
<b>C</b>	Vacuna que usa el virus inactivado que causa COVID-19	Sinopharm (BBIBP-CorV)

#### 2. ¿Por qué se hizo esta evaluación?

Desde inicios de marzo del 2021, han existido múltiples reportes en Europa sobre la aparición de coágulos de sangre en las venas de los pacientes, luego de recibir la vacuna de AstraZeneca. De acuerdo a la evaluación de la Agencia que regula los medicamentos a nivel de la Unión Europea (EMA), estos eventos han ocurrido principalmente en mujeres menores de 60 años, pero que, los beneficios de la vacuna aún superan los riesgos. A comienzos de abril del 2021, casos similares se reportaron luego de la aplicación de la vacuna de Janssen (Johnson & Johnson) en los EEUU.

La EMA concluyó que la “Formación de Coágulos con Baja de plaquetas en la sangre” es un evento secundario muy raro de la vacuna AstraZeneca, pero que esta debe seguir usándose ya que los beneficios superan por mucho los riesgos de su uso. Asimismo, el Comité Asesor Global sobre Seguridad de las vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha declarado que “los beneficios de la vacuna AstraZeneca siguen siendo sustantivamente superiores a los riesgos vinculado a dicha vacuna”. Respecto a la vacuna Janssen, la agencia reguladora de medicamentos de los EEUU (FDA) decidió pausar su uso hasta que se complete una revisión exhaustiva.

#### 3. ¿Cuál es la evidencia clave disponible en publicaciones científicas?

Se identificaron 06 publicaciones científicas:

- Hubo tres reportes de formación de coágulos con caída de plaquetas en pacientes que recibieron la vacuna AstraZeneca, en total 19 casos, con 9 fallecidos.
- Hubo un reporte de un caso de formación de coágulos pero sin caída de plaquetas luego de recibir la vacuna Pfizer. La paciente se recuperó satisfactoriamente.
- Un análisis de datos de vigilancia de la Unión Europea encontró 28 casos luego de usar la vacuna AstraZeneca entre febrero 17 y marzo 12 del 2021. Cabe resaltar que ese mismo sistema reportó hasta el 4 de Abril, 169 casos en las venas cerebrales y 53 en la vena del bazo en 34 millones de personas vacunadas.
- Un análisis de un sistema de registros en los EEUU estimó que la tasa de formación de coágulos en venas cerebrales es 39 casos por millón de personas luego de tener COVID-19; 5 casos por millón luego de recibir AstraZeneca; y 4.1 casos por millón luego de recibir las vacunas Pfizer o Moderna.
- No se encontraron publicaciones respecto las vacunas Janssen, Gamaleya, Curevac ni Sinopharm.

#### 4. ¿Qué podemos concluir sobre el Riesgo de formación de coágulos luego de recibir una vacuna contra el virus que produce COVID-19?

- La formación de coágulos con baja de plaquetas ha sido reconocida como un evento secundario muy raro o extremadamente raro en las dos semanas siguientes luego de recibir la Vacuna AstraZeneca.

- Según la EMA, se han presentado casos muy raros de trombosis, principalmente en mujeres menores de 60 años con el uso de la Vacuna AstraZeneca, pero aún consideran que los beneficios de la vacunación superan los riesgos. A pesar de ello, algunos gobiernos como Dinamarca han decidido suspender el uso de esta vacuna y otros limitarla en menores de 60 años como en el caso de Alemania.
- Sólo han ocurrido entre dos y tres reportes de formación de coágulos luego del uso de las vacunas de Pfizer o Moderna en los EEUU, sin fatalidades.
- La formación de coágulos luego de recibir la vacuna Janssen ha sido reportada a los sistemas de vigilancia de medicamentos, pero aún no hay publicaciones científicas disponibles.
- Hasta el momento no existe evidencia que las vacunas produzcan mayor riesgo de formación de coágulos comparado con la población en general o con pacientes post-diagnóstico de COVID-19.

## DEFINICIONES CLAVE PARA UTILIZAR ESTE DOCUMENTO

### 1. Evento adverso

Cualquier acontecimiento o situación perjudicial para la salud del participante luego de la administración de un medicamento o sustancia farmacológica, y que no necesariamente tiene una relación causal con la administración del mismo. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado; incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio, síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso del medicamento; esté o no relacionado con éste.

### 2. Evento trombótico

Cualquier acontecimiento o situación perjudicial para la salud del participante que devenga de la aparición de coágulos de sangre en el sistema circulatorio de la persona.

### 3. Evento trombótico venoso

Cualquier evento trombótico que ocurra en las venas de la persona. En general se refiere a venas de gran calibre, como son las venas de los senos cerebrales, las venas hepática o esplénica, las venas pulmonares, y las grandes venas de las extremidades.

### 4. Plaquetopenia

Disminución del número de plaquetas en la sangre; en general se refiere a valores menores a 150,000 plaquetas por mm<sup>3</sup> de sangre. Las plaquetas son pequeñas fracciones celulares que se aglomeran para formar un coágulo sanguíneo y evitar el sangrado por parte del paciente.

### 5. Incidencia

Es la probabilidad que ocurra un evento en una población en riesgo de tener dicho evento durante un periodo definido de tiempo. Se expresa como Número de casos nuevos entre el tamaño de la población evaluada.