

Informe especial

- **Recomendaciones para el diagnóstico y manejo del síndrome trombótico post-administración de vacunas contra la COVID-19**
- **Recomendaciones de vacunación en personas con antecedentes de Síndrome de Guillain Barré y vacunas contra la COVID-19**

Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas

Abril 2021. V1



**Ministerio de Salud
Argentina**

Recomendaciones para el diagnóstico y manejo del síndrome trombótico post-administración de vacunas contra la COVID-19

Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Reguladora de Medicamentos y otros Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido ^(1,2) a partir de la notificación de casos de trombosis que se presentaron después de la vacunación con Vaxzevria® (previamente conocida como vacuna contra la COVID-19 de AstraZeneca) señalaron lo siguiente:

1. Muy raramente pueden presentarse eventos de trombosis con trombocitopenia posterior a la aplicación de vacuna contra la COVID-19 producida por el laboratorio AstraZeneca.
2. Mientras algunos casos presentaron un laboratorio sugestivo de coagulación intravascular diseminada (CID), en otros que sólo presentaron plaquetopenia, se identificó un mecanismo inmunológico similar al de la trombocitopenia inducida por heparina.
3. Hasta ahora no se han identificado factores de riesgo asociados a este evento.
4. La vacunación con Vaxzevria® puede resultar en el raro desarrollo de trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4 (Factor Plaquetario 4), que simula clínicamente la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina.⁽³⁾
5. Las formas de presentación más frecuentes fueron la trombosis de senos venosos cerebrales y la trombosis esplácnica.

Asimismo, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Agencia Regulatoria de Estados Unidos (FDA) informaron 6 eventos similares post administración 6,8 millones de dosis de la vacuna Janssen (Ad26.COVS2-S [recombinante]) ⁽⁴⁾. Estos eventos se encuentran en evaluación actualmente.

En vista de lo antedicho, la CoNaSeVa formula las siguientes recomendaciones provisionarias para la detección y manejo de los eventos trombóticos que se detecten después de la administración de las vacunas contra la COVID-19 utilizadas en nuestro país.

Riesgo de trombosis en contexto

La infección por SARS-CoV-2 también implica un riesgo significativo de desarrollar trombosis. En personas con la COVID-19, se ha registrado una prevalencia general de embolia pulmonar de 7,8% y de trombosis venosa profunda de 11,2%. De los casos que requirieron cuidados intensivos, el 23% desarrolló tromboembolismo venoso. La COVID-19 también provocó accidentes cerebrovasculares en alrededor del 1,6% de las personas y se estima que el 30% de las personas con la enfermedad desarrollarán trombocitopenia ⁽⁵⁾.

- Alrededor de 100.000 personas suelen desarrollar trombosis cada mes en la Unión Europea mientras que ocurren alrededor de 3.000 casos de trombosis al mes en el Reino Unido ⁽⁶⁾.
- 1/250.000 (0,0004%) personas vacunadas con Vaxzevria® desarrollará trombosis con plaquetopenia ⁽⁷⁾.
- 1/2.000 mujeres/año desarrollará trombosis por el consumo de anticonceptivos orales. ⁽⁸⁾.

- 1/1.000 personas/año desarrollará trombosis por viajar en avión⁽⁹⁾.

Caso sospechoso

Cualquier persona que presente fenómenos trombóticos y trombocitopenia entre los 3 y 28 días post vacunación de acuerdo a los siguientes criterios,

Trombosis arterial o venosa

- a. Sospecha clínica: cefalea intensa o persistente de presentación súbita que no cede con analgésicos, alteraciones visuales, dolor abdominal intenso, dolor o edema de miembro inferior, disnea, precordalgia.
- b. Imágenes compatibles (dependiendo de la localización del trombo): angio TAC, angio RMN, ecografía doppler, centellograma V/Q, etc.

Trombocitopenia

Recuento de plaquetas menor a $150.000/\text{mm}^3$ con frotis de sangre periférica que descarte otras causas y sin antecedente de uso de heparina.

Conducta

1. Consultar con un especialista en hematología.
2. Debido a que el posible mecanismo es la presencia de anticuerpos anti FP4-Heparina se recomienda NO administrar plaquetas (excepto requerimiento por una intervención neuroquirúrgica de urgencia) NI administrar heparina hasta la evaluación por un especialista en hematología.

En caso de confirmarse el cuadro, quedará contraindicada la administración de una nueva dosis de vacuna contra la COVID-19. Estas recomendaciones se basan en las formuladas por las Sociedades británica y española de Hematología^(7, 10).

Es importante destacar que los eventos bajo evaluación son muy raros, con cifras bajas entre los casi 200 millones de personas que han recibido la vacuna AstraZeneca COVID-19 en todo el mundo⁽¹¹⁾.

En este contexto, cabe señalar que a la fecha, al menos 2,86 millones de personas han fallecido a causa de la enfermedad COVID-19 en el mundo⁽¹¹⁾.

Notificación de ESAVI

La presentación de un síndrome trombótico después de la administración de una vacuna debe ser reportada como un ESAVI de acuerdo con las normativas vigentes⁽¹²⁾. Para su adecuado análisis y clasificación por parte de la CoNaSeVa, se recomienda aplicar los criterios y estudios complementarios que se describieron anteriormente.

Preguntas frecuentes

Con la información disponible hasta la fecha

- **¿Puede administrarse la vacuna a pacientes con antecedentes de trombosis?**

Sí. Las personas con antecedentes de trombosis tienen un riesgo mayor de volver a presentar trombosis, pero no se ha observado que la vacuna de AstraZeneca tenga un efecto en este sentido. La vacuna previene de forma eficaz el desarrollo de la COVID-19; en la enfermedad el riesgo de trombosis sí sufre un incremento. Por estas dos razones, la vacuna es altamente recomendable.

- **¿Puede administrarse la vacuna a pacientes con riesgo de trombosis o trombofilia?**

Sí. Los pacientes con antecedentes de trombosis y otras condiciones de riesgo conocidas (ej.: factor V Leiden, o mutación de la protrombina G20210A, u otras formas de trombofilia) se benefician también con las mismas consideraciones que en el punto anterior. Al presente no se ha encontrado una relación entre el antecedente de trombosis o de trombofilia y la ocurrencia de eventos de trombosis

- **¿Puede administrarse la vacuna a personas anticoaguladas?**

Sí. Los pacientes que tienen prescripción de anticoagulantes no tienen contraindicación a la vacuna. El riesgo de complicaciones hemorrágicas por la inyección intramuscular es mínimo si se siguen las recomendaciones al respecto.

Estas recomendaciones son dinámicas y sujetas la evidencia científica disponible a la fecha

Referencias bibliográficas

- (1) AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> 1/5
- (2) MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. <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>
- (3) Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *NEJM*, 9 abril 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2104840>
- (4) U.S. Food & Drugs Administration. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. 13/04/2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>
- (5) Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021;0:1–10. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215383
- (6) AstraZeneca vaccine: Blood clots are “extremely rare” and benefits outweigh risks, regulators conclude. *BMJ* 2021;373:n931 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n931>
- (7) Recomendaciones relativas al seguimiento de sospecha de trombosis y trombocitopenias tras la vacunación frente a covid-19. <https://facme.es/wp-content/uploads/2021/03/FACME-sobre-trombosis-trombocitopenicas-ASTRAZENECA-20210329.pdf>
- (8) McCartney M. Medicine: before COVID-19, and after. *Lancet* 2020;395:1248-9.

- (9) National Institute for Health and Care Excellence. DVT prevention for travellers: summary. Revised Aug 2018.
- (10) Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination. https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf
- (11) Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety>
- (12) Instructivo para la notificación de ESAVI en la plataforma SISA. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/instructivo-notificacion-esavi-2021-online.pdf>

Síndrome de Guillain Barré y vacunas contra la COVID-19

Introducción

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una polirradiculopatía inmunomediada que se caracteriza por una hipotonía simétrica bilateral de los miembros inferiores asociada a hiporreflexia o arreflexia y que en los casos graves puede progresar en forma de parálisis ascendente comprometiendo miembros superiores y pares craneales. Si bien el 75% de los pacientes se recupera la mortalidad puede alcanzar el 5%, habitualmente por causas respiratorias o infecciones agregadas. Se presenta en general en forma secundaria a infecciones, siendo las más comunes producidas por *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, Citomegalovirus, Virus de Epstein Barr y algunas enfermedades inmunoprevenibles (influenza más frecuentemente pero también sarampión, varicela, y *Haemophilus influenzae*). Su frecuencia se estima entre 0,4 a 4 casos por 100.000 habitantes.⁽¹⁾

También puede observarse como evento adverso (ESAVI) relacionado a algunas vacunas: influenza (1 caso/1.000.000 de vacunados) y ocasionalmente para otras como hepatitis B y toxoide tetánico.⁽²⁾

SGB como ESAVI

La presentación de un SGB después de la administración de una vacuna debe ser reportado como un ESAVI de acuerdo las normativas vigentes⁽³⁾. Para su mejor análisis y clasificación por parte de la CoNaSeVa, se recomienda aplicar el algoritmo para diagnóstico del SGB elaborado por la Comisión que se encuentra en la página web del Ministerio de Salud.⁽⁴⁾

Vacunación contra la COVID-19 en personas con antecedentes de SGB

De acuerdo a lo citado anteriormente, existe preocupación acerca de la vacunación contra la COVID-19 en aquellas personas que refieran antecedentes de SGB. Hasta que se obtengan más datos sobre la relación entre estas vacunas y el SGB, considerando que el virus SARS-CoV-2 ha sido identificado como un agente causal del mismo⁽⁵⁾, la CoNaSeVa formula interinamente las siguientes recomendaciones:

Antecedente	Definición	Conducta
Personas con antecedentes de SGB no relacionado a vacunas	Casos en los que se haya identificado otra causa o no existiera el antecedente de aplicación de una vacuna potencialmente relacionada al SGB en las 6 semanas previas a la aparición del cuadro.	Puede administrarse la vacuna contra la COVID-19.
Personas con antecedentes de SGB relacionado a vacunas	Cuando existiera el antecedente de aplicación de una vacuna potencialmente relacionada al SGB en las 6 semanas previas a la aparición del cuadro.	Deberá evaluarse el riesgo beneficio de la administración de la vacuna (nivel de exposición, riesgo de complicaciones, etc.).

Personas con antecedentes de SGB después de recibir una vacuna contra la COVID-19	Por ej. post primera dosis de una vacuna contra la COVID-19.	Contraindicación para recibir otra dosis de vacuna contra la COVID-19.
--	--	--

Estas recomendaciones son dinámicas y sujetas la evidencia científica disponible a la fecha

Referencias bibliográficas

- (1) Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine* 2019;37(37):5544-5550. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.119>
- (2) Souayah N, Nasar A, Fareed K, Soury M, Qureshi A. Guillain-Barre' Syndrome after Vaccination in United States: Data From the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990–2005). *J Clin Neuromusc Dis* 2009; 11:1–6
- (3) Instructivo para la notificación de ESAVI en la plataforma SISA. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-01/instructivo-notificacion-esavi-2021-online.pdf>
- (4) Algoritmo de estudio del Síndrome de Guillain Barré <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/algoritmo-guillian-barre>
- (5) Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomand A. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología*. 2020;35(9):646–654

argentina.gob.ar/salud