



## Riesgos, coágulos y vacunas contra la COVID-19

Dannia Colín Castelán

**Palabras clave:** Vacuna, Inmunología, covid 19, pandemia, coronavirus, Sars-CoV-2, coágulos, trombosis, riesgos.

### Introducción

Después de un año de pandemia podemos ver la luz al final del túnel gracias a las vacunas. Israel, el país con la campaña de vacunación más rápida del mundo en cuanto a porcentaje de población, ha vacunado a más del 60% de sus habitantes y, en consecuencia, ha visto una disminución drástica en los casos de COVID-19, desde 8,600 casos diarios en enero a menos de 140 casos diarios en abril. Sabemos que las vacunas funcionan; sin embargo, recientemente ha habido noticias sobre posibles coágulos asociados a las vacunas de AstraZeneca y Johnson & Johnson. Evidentemente la posibilidad de que las vacunas tuviesen efectos secundarios graves causa recelo, y es por eso que las agencias

regulatorias como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) han estado revisando todos los casos y reportes, para determinar el grado de seguridad de las vacunas.

En este artículo vamos a describir qué es lo que han encontrado y por qué las autoridades sanitarias recomiendan seguir utilizando todas las vacunas aprobadas, incluyendo AstraZeneca y Johnson & Johnson.

#### **Fase IV**

A estas alturas es probable que hayas escuchado que las vacunas tienen que superar tres fases de pruebas clínicas para recibir la aprobación de aplicarse (ver en *Cienciorama* "Las vacunas contra COVID-19. ¿Cómo se desarrollan?"). Si durante las pruebas clínicas se determina que una vacuna es segura y eficiente se le da luz verde y comienza la distribución y aplicación masiva, ¿pero sabías que existe una fase IV de evaluación de las vacunas y medicamentos? Incluso una vez que las vacunas han sido aprobadas para su uso masivo se siguen monitoreando para entender mejor los riesgos potenciales y beneficios a largo plazo. Esto no quiere decir que los estudios pre-aprobación estén mal hechos, sino que entre más datos se tienen se puede dar información cada vez más precisa sobre la potencia de la vacuna, la duración de la inmunidad y los efectos secundarios. Por ejemplo, si una vacuna se probó en 30,000 personas es fácil detectar efectos secundarios comunes (más de 1 caso por cada 1,000 pacientes) y raros (máximo un caso por cada 1,000 pacientes), y es posible detectar efectos secundarios muy raros (1 caso por cada 10,000 pacientes o menos). No obstante, detectar casos en frecuencias cercanas a 1 por cada 100,000 o 1 por cada 1,000,000 es muy muy difícil si sólo se están evaluando 30,000 personas. Es por eso que una vez que se inicia la vacunación masiva se sigue vigilando a los pacientes.

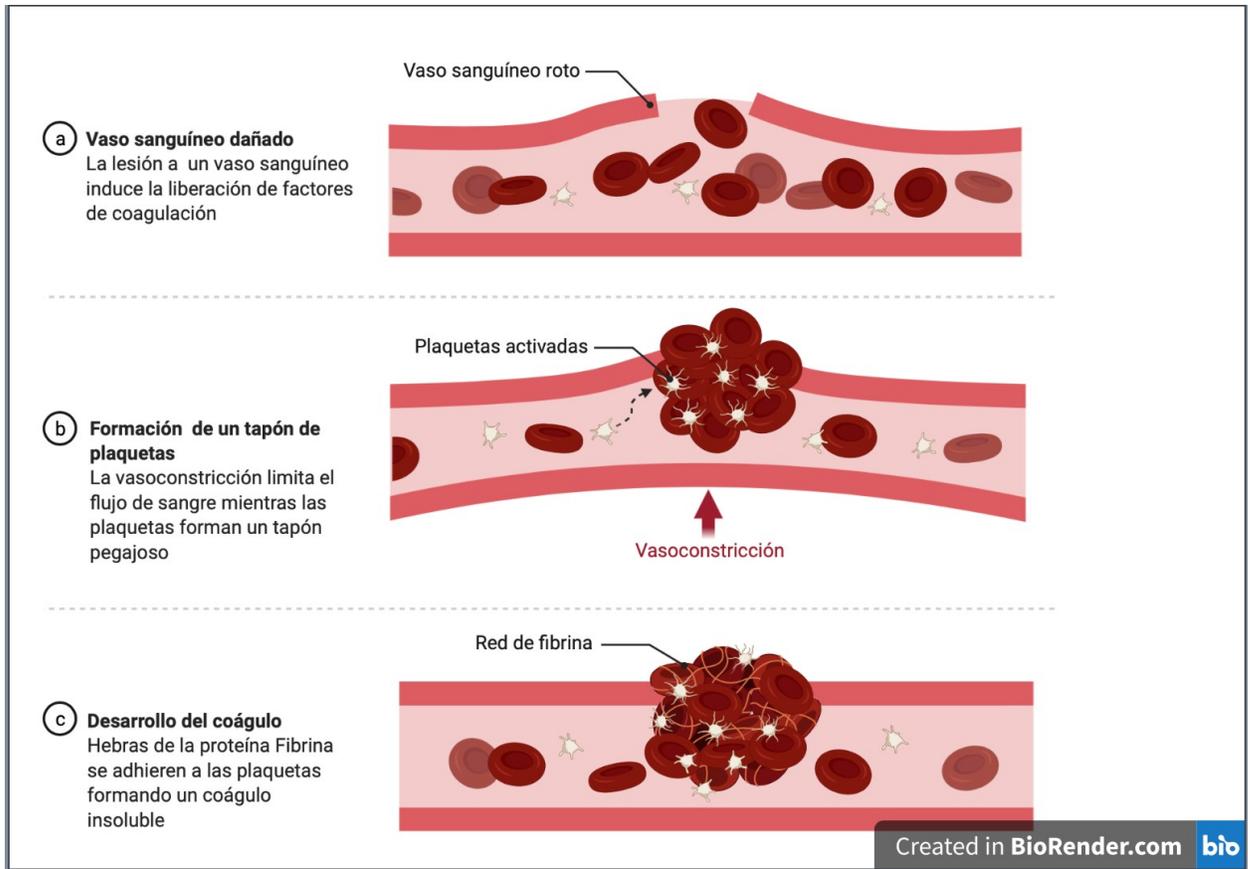
En el caso de COVID-19, se sabe qué marca de vacuna le aplicaron a cada paciente vacunado del mundo, qué lote y en qué fecha se vacunó. En caso de presentarse un *evento adverso* que requiera atención médica el médico tratante puede tener acceso a esos datos fácilmente y reportarlo a la agencia regulatoria

correspondiente según el país. Ahora bien, recordemos que un *evento adverso* y un *efecto secundario* no son lo mismo. Un evento adverso es cualquier evento inesperado y perjudicial que ocurre después de haberse aplicado una vacuna, mientras que un efecto secundario es cualquier efecto no terapéutico *causado* por la vacuna. Por ejemplo, tropezarse y torcerse un tobillo saliendo de la clínica de vacunación es un evento adverso porque es inesperado y ocurrió después de vacunarse, pero no es un efecto secundario porque la vacuna no causó el tropiezo. Por otro lado, dolor en el sitio de inyección es un efecto secundario de la vacuna porque pese a que el dolor no tiene un efecto terapéutico sí lo causa la aplicación de la vacuna.

La idea del monitoreo en fase IV es recolectar toda la información de posibles eventos adversos y determinar si alguno de ellos es en realidad un efecto secundario extremadamente raro que no se detectó en las fases clínicas. En este momento se está llevando a cabo el monitoreo de fase IV más exhaustivo y extenso de la historia. Todos los posibles eventos adversos que requieren atención médica están siendo detectados, reportados y analizados en todo el mundo, por lo que podemos tener la certeza de que los riesgos relativos que se están calculando son los más precisos en la historia de la humanidad.

### **El problema con los coágulos**

La coagulación es el mecanismo que evita que nos desangremos cuando nos herimos (figura 1); sin embargo, si se forma un coágulo cuando no es necesario, puede ser peligroso ya que puede bloquear el flujo sanguíneo en el sitio donde se forma (trombosis) o circular por el torrente sanguíneo hasta atorarse en una vena o arteria bloqueando el flujo de sangre causando un infarto (embolia). La formación anormal de coágulos en las venas se conoce como *tromboembolismo venoso* (TEV).



**Figura 1.** Mecanismo de formación de coágulos.

Existen muchas condiciones que sabemos que causan coágulos, la más frecuente es la mala circulación. Cuando la sangre deja de moverse (estasis sanguínea) se desencadena la misma reacción de factores de coagulación que cuando tenemos una herida y se coagula. La principal causa de estasis sanguínea es estar mucho tiempo en la misma posición como cuando conducimos o volamos por mucho tiempo o cuando permanecemos sentados frente a una computadora por muchas horas. De hecho, algunos estudios sugieren que entre el 2 y el 10% de las personas que toman vuelos de más de 8 horas desarrollan *trombosis venosa profunda* (TVP), una afección en la que se forman coágulos en las venas profundas de las piernas. El principal peligro de la TVP es que el trombo se desprenda y cause una embolia pulmonar (EP), esta condición puede provocar la muerte si no se atiende adecuadamente y a tiempo. La comparación de los factores de riesgo con los números precisos se encuentra resumida en la tabla; no obstante, cabe señalar que muchos de nosotros estamos expuestos a estos factores de riesgo y nunca nos detenemos a pensar en que estas cosas nos pueden causar trombosis. De hecho, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) reporta que en la población en general hay entre 1 y 2 casos de TEV

por cada mil personas cada año, por lo que normalmente mueren entre 60,000 y 100,000 pacientes al año por culpa de los coágulos en ese país.

**Tabla 1.** Factores de riesgo para el desarrollo anormal de coágulos y riesgo de muerte asociado.

<b>Condición</b>	<b>Riesgo de coágulos anormales</b>	<b>Riesgo de muerte por trombosis</b>
<b>Población general</b>	1 a 2 de cada 1,000 personas	60,000 y 100,000 pacientes/año (EU)
<b>Vuelos de más de 8 horas</b>	0.2 a 1 de cada 10 personas	-
<b>Tabaquismo</b>	Aumenta el riesgo de cualquier persona ~ 1.46 veces.	-
<b>Embarazo</b>	0.5 a 2 de cada 1,000 embarazadas	1.1 de cada 100,000 embarazadas
<b>Anticonceptivos hormonales</b>	3 a 9 de cada 10,000 usuarias	5 de cada 1,000,000 usuarias (Francia)

### **COVID-19 y los coágulos**

Casi desde el inicio de la pandemia los médicos empezaron a notar que una característica de la COVID-19 es la coagulación anormal. Los factores de coagulación que mencionamos al principio son más altos de lo normal en los pacientes con COVID-19, incluso en los pacientes jóvenes con COVID-19 leve, aunque los valores aumentan con la gravedad del paciente. De hecho, los pacientes que tienen niveles altos del factor de coagulación Dímero-D tienen menos probabilidades de sobrevivir que los pacientes con niveles cercanos a lo normal. Además, las autopsias de los pacientes que han muerto por COVID-19 muestran que hay coagulación generalizada, llamada coagulopatía diseminada intravascular (CDI), en la mayoría de los decesos y microémbolos en los pulmones de al menos la mitad de los pacientes que fallecieron a causa de la COVID-19. Fue a partir de estos descubrimientos que se empezaron a recetar anticoagulantes (ej. aspirina) a los pacientes diagnosticados con COVID-19.

Otra característica inusual de la coagulopatía causada por COVID-19 es el número inusualmente bajo de plaquetas (llamado *trombocitopenia*) que tienen algunos pacientes. Normalmente se requiere una cantidad adecuada de plaquetas para poder formar coágulos ya que las plaquetas son las células que se aglomeran para formar coágulos en primer lugar (figura 1). Normalmente la trombocitopenia está más asociada a hemorragias que a la formación de coágulos; sin embargo, en algunos casos, cuando hay coagulación excesiva las plaquetas se agotan antes de que puedan ser repuestas por la médula ósea causando *trombocitopenia por consumo* junto con trombosis, es decir, se forman tantos coágulos y tan rápido que se agotan las plaquetas de la sangre. Los datos que tenemos actualmente indican que aproximadamente 1 de cada 10 pacientes con COVID-19 leve tiene coagulación excesiva y entre 1 de cada 3 y 1 de cada 4 pacientes graves presentan CDI. También sabemos que los pacientes que tienen los niveles más altos de Dímero-D tienen muchas menos probabilidades de sobrevivir.

### **Las vacunas y los coágulos**

Desde hace algunas semanas se reportaron en las noticias algunos casos de pacientes que desarrollaron coágulos entre 10 y 14 días después de haber sido inoculados con las vacunas de AstraZeneca y Johnson & Johnson contra COVID-19. A pesar de que el número de casos es increíblemente bajo (ver tabla 2), fueron detectados a través de los mecanismos de vigilancia fase IV que explicamos al principio. Y a pesar de que el número de casos es increíblemente bajo, tanto la Unión Europea como Estados Unidos pausaron la aplicación de estas vacunas como precaución con el afán de investigar si existe una relación entre las vacunas y los coágulos. Como ya mencionamos, el número de casos reportado es muy pero muy bajo, de más de 20 millones de personas inoculadas con la vacuna AstraZeneca sólo se reportaron 79 casos de trombosis con trombocitopenia (hasta el 8 de abril 2021), de esas 79 personas, 19 lamentablemente fallecieron. Esto equivale a aproximadamente 1 caso por cada 250,000 personas vacunadas, es decir el 0.0004%, y una muerte por cada millón de personas inmunizadas. Y en el caso de la vacuna Johnson & Johnson, se detectaron 7 casos de trombosis con trombocitopenia entre cerca de 8 millones vacunas aplicadas. De estos casos no se ha confirmado aún ninguna muerte.

Aun así, esto no quiere decir que haya una relación entre las vacunas y las trombosis que se observaron en estos pacientes. Es factible que la trombosis sea un efecto secundario increíblemente raro; no obstante, es difícil decirlo con certeza porque son muy pocos casos. Es difícil saber si la frecuencia de trombosis que se ve en los pacientes vacunados es más alta de lo que se espera en población no vacunada. La frecuencia no parece ser más alta que en población general pero el tipo de trombosis pareciera ser diferente porque estos casos son de trombosis *con* trombocitopenia, cosa que como ya dijimos, es muy raro aunque sí ocurre.

Ahora, para que nos demos una idea del posible riesgo relativo de las vacunas, aquí tenemos la tabla de riesgos de trombosis incluyendo los datos que tenemos hasta ahorita sobre los coágulos en personas vacunadas.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para el desarrollo anormal de coágulos y riesgo de muerte asociado incluyendo las vacunas contra COVID-19 AstraZeneca y J&J.

Condición	Riesgo de coágulos anormales	Riesgo de muerte por trombosis	Tipo de coágulo
<b>Población general</b>	1 a 2 de cada 1,000 personas	60,000 y 100,000 pacientes/año (EU)	Tromboembolismo Venoso
<b>Vuelos de más de 8 horas</b>	0.2 a 1 de cada 10 personas	-	Trombosis Venosa Profunda
<b>Tabaquismo</b>	Aumenta el riesgo de cualquier persona ~ 1.46 veces.	-	Tromboembolismo Venoso
<b>Tabaquismo</b>	Aumenta el riesgo de cualquier persona ~ 1.46 veces	-	Tromboembolismo Venoso
<b>Anticonceptivos hormonales</b>	3 a 9 de cada 10,000 usuarias	5 de cada 1,000,000 usuarias (Francia)	Tromboembolismo Venoso
<b>COVID-19</b>	0.8 a 1.1 de cada 10 pacientes leves. 1 de cada 3 o 4 pacientes graves	No determinado	Coagulopatía Diseminada Intravascular (con trombocitopenia)
<b>Vacuna AstraZeneca*</b>	~1 de cada 250,000 pacientes vacunados	~1 de cada 1,000,000 pacientes vacunados	Trombosis con trombocitopenia
<b>Vacuna Johnson &amp; Johnson*</b>	~1 de cada 1,000,000 pacientes vacunados	No determinado	Trombosis con trombocitopenia

**\*Aún sin confirmación. Sigue en estudio.**

## Recomendaciones oficiales

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) han dado luz verde a la aplicación de ambas vacunas. La razón es que, aunque existiera una relación real entre la trombosis y las vacunas contra COVID-19, el riesgo de este efecto secundario es increíblemente bajo, mientras que el riesgo de enfermedad y muerte por COVID-19 es mucho mayor. Incluso en los pacientes que desarrollan COVID-19 leve, hay efectos a largo plazo que disminuyen la calidad de vida como pérdida de memoria, pérdida del olfato y disminución de la capacidad respiratoria a largo plazo. Por otro lado, como vemos en la tabla 2, el riesgo de desarrollar trombosis es muchísimo más alto al enfermarse de COVID-19 que al vacunarse.

Por todo esto, la recomendación de esta autora es que si tiene oportunidad de vacunarse, hágalo. Y si quiere disminuir su riesgo de desarrollar trombosis en general, no esté sentado mucho tiempo, deje de fumar y hágase su chequeo anual con su médico de cabecera.

## Bibliografía:

Am J Prev Med. *Venous thromboembolism: a public health concern*. 2010 Apr;38(4 Suppl):S495-501

J Thromb Haemost. *Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study*. 2012 Oct;10(10):2068-74

Thrombosis J. *Maternal mortality following thromboembolism; incidences and prophylaxis strategies*. 18, 36 (2020).

PLoS ONE. *Estimate of Venous Thromboembolism and Related-Deaths Attributable to the Use of Combined Oral Contraceptives in France*. (2014) 9(4): e93792.

BMJ. *AstraZeneca vaccine: Blood clots are “extremely rare” and benefits outweigh risks, regulators conclude*. 2021;373:n931

*Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021* <http://alturl.com/vcv79>