

RECOMENDACIONES DEL CAVEI PARA EL USO DE VACUNA COVID-19 DE ASTRAZENECA/OXFORD

(AZD1222, Vaxzevria, Covishield, ChAdOx1 nCoV-2019, ChAdOx1-SARS-CoV-2)

Desde el 24 de diciembre de 2020, el Programa Nacional de Inmunizaciones implementa la vacunación contra SARS-CoV-2 con el fin de preservar la integridad de los servicios asistenciales y las funciones críticas que permiten mantener la infraestructura del país, junto con prevenir mortalidad y morbilidad en subgrupos de la población con mayor riesgo de muerte y complicaciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2 (1).

Las vacunas COVID-19 autorizadas para uso en Chile han demostrado eficacia contra COVID-19 sintomático, especialmente contra cuadros severos, los que con mayor probabilidad pueden derivar en casos de muerte. Las vacunas, como los productos farmacéuticos en general, pueden producir eventos adversos, es decir, reacciones adicionales al propósito para el que el producto fue desarrollado, pudiendo estas reacciones ser o no serias. Mayor información sobre estos eventos, denominados por el acrónimo ESAVI— Eventos Supuestamente Asociados a la Vacunación e Inmunización— sobre su ocurrencia asociada a vacunas COVID-19 y vigilancia de ESAVI en Chile puede encontrarse en el [documento del CAVEI del 4 de mayo 2021](#).

La vacuna COVID-19 de AstraZeneca/Universidad de Oxford (2), conocida también por los nombres AZD1222, Vaxzevria, Covishield, ChAdOx1 nCoV-2019, ChAdOx1-SARS-CoV-2, ha sido relacionada con la ocurrencia de eventos de trombosis con trombocitopenia. A continuación, se presenta información revisada por el CAVEI en relación con dichos eventos, seguida de la postura del comité sobre el uso de la vacuna de AstraZeneca en Chile.

1. ESAVI de vacuna COVID-19 de AstraZeneca

1.1 ESAVI de vacunas COVID-19 de AstraZeneca reportados en estudios clínicos

El 16 de marzo 2021, el comité asesor de vacunas de Canadá, NACI, sistematizó la frecuencia de los ESAVI locales y sistémicos solicitados para la vacuna COVID-19 de AstraZeneca en estudios clínicos, clasificando como ESAVI infrecuente aquel que se presentó entre 0,1% y <1%; ESAVI frecuente aquel entre 1% y <10% y ESAVI muy frecuente aquel que ocurrió $\geq 10\%$ (3). ESAVI solicitados son aquellos que el investigador solicita al participante del estudio que reporte en caso de presentarse. Entre los ESAVI solicitados, a nivel local, el dolor en el sitio de inyección fue muy frecuente y sensibilidad y calor fueron muy frecuentes frente al uso de la vacuna de AstraZeneca. En relación con eventos adversos sistémicos, la fatiga, cefalea, dolor muscular, calofríos, dolor articular, fiebre, sensación febril y náuseas fueron muy frecuentes con el uso de la vacuna AstraZeneca (Tabla 1).

Adicionalmente, NACI identificó eventos adversos no solicitados en los estudios clínicos, reportados por 0,7% de los voluntarios que recibieron vacuna AstraZeneca y por 0,8% de los voluntarios que recibieron placebo. Dos eventos adversos serios reportados en voluntarios que recibieron vacuna se consideraron asociados a ella. Uno fue un caso de fiebre de 40,5 °C dos días después de la primera dosis con remisión después de la administración de paracetamol. El segundo, una mielitis transversa.

Tabla 1. ESAVI locales y sistémicos solicitados en estudios clínicos de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca/Oxford.

ESAVI local	Vacuna AstraZeneca		Placebo	
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2
Dolor sitio inyección	MF	MF	MF	MF
Sensibilidad	MF	MF	MF	MF
Enrojecimiento	F	F	F	I
Inflamación	F	F	F	F
Calor	MF	MF	MF	MF
Prurito	F	F	F	F
Induración	F	I	F	F
ESAVI sistémico	Vacuna AstraZeneca		Placebo	
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 1	Dosis 2
Fatiga	MF	MF	MF	MF
Cefalea	MF	MF	MF	MF
Dolor muscular	MF	MF	MF	MF
Calofríos	MF	F	F	F
Dolor articular	MF	MF	F	F
Fiebre	MF	I	I	I
Sensación febril	MF	MF	F	F
Diarrea	ns	ns	ns	ns
Náusea/ vómito	MF/F	F/I	MF/I	MF/I

MF: muy frecuente, $\geq 10\%$

F: frecuente, $1\% < 10\%$

I: infrecuente, $0,1\% < 1\%$

ns: no solicitado

Fuente: Canada National Advisory Committee on Immunization, NACI, Recommendations on the use of COVID-19 vaccines. March, 16 2021. (3)

En el marco de la solicitud de autorización de uso de la vacuna AstraZeneca (AZD1222) en Europa, la discusión de la EMA del 29 de enero de 2021 sobre los datos de seguridad, dio cuenta de los siguientes (4):

- La incidencia general de eventos adversos de interés especial, AESI, fue baja: 0,8% de los participantes en el grupo AZD1222 (95 casos) y 1,1% en el grupo control (126 casos). La mayoría de los eventos notificados correspondieron a parestesia, hipoestesia y debilidad muscular que explican 60% en el grupo vacunado y 60% en el grupo control. La ocurrencia de parestesia, disestesia, hipoestesia e hiperestesia fue similar entre los dos grupos y no se pudo establecer la relación causal con AZD1222.
- Tres AESI fueron reportados como evento adverso serio (SAE) en todos los grupos de tratamiento, de los cuales la mielitis transversa y la mielitis fueron consideradas por el investigador como posiblemente relacionadas a la vacuna, aunque la causalidad no pudo establecerse. La esclerosis múltiple se consideró poco probable que estuviera relacionada con la vacuna. Por otro lado, la parálisis o paresia facial y la migraña, podrían estar relacionados con la intervención.
- En el estudio de EEUU DC8110C00001 se informaron dos eventos adicionales que eran AESI y graves: un evento de neuropatía sensorial y un evento de polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Además, se informó un caso de encefalopatía aguda en el estudio COVISHIELD, que se sospecha encefalopatía nutricional, pero no se han descartado otras etiologías.
- Sobre la posible etiología autoinmune en dos eventos, la EMA solicitó a AstraZeneca que investigue mimetismo molecular potencial entre el vector viral y el tejido humano (neurológico).
- Hubo un caso de anafilaxia 63 días después de la vacunación que no está relacionado con AZD1222.
- Hubo 6 muertes, 2 en el AZD1222 y 4 en los grupos de control, ninguna relacionada con la intervención del estudio.

1.2 ESAVI serios o de interés de vacuna COVID-19 de AstraZeneca ocurridos durante campañas de vacunación en otros países

i. Trombosis con trombocitopenia.

Eventos tromboembólicos han sido reportados por varios países europeos durante el uso poblacional de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca, llevando a la restricción de su uso en un grupo de la población adulta (el límite de la edad varía entre países) o a la cancelación de su uso en el programa de vacunación nacional.

El 7 de abril de 2021, el Comité para la Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se pronunció sobre la situación de seguridad de la vacuna, concluyendo que los inusuales eventos de coagulación con bajo recuento de plaquetas deben categorizarse como eventos adversos muy raros de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca (5).

En esta instancia, el PRAC señaló que los eventos tromboembólicos se presentaron mayormente en mujeres menores de 60 años y durante las dos primeras semanas después de la vacuna, tratándose de trombosis del seno venoso cerebral (CVST), trombosis de la vena esplénica y en las arterias, junto con bajo recuento de plaquetas en sangre y, a veces, sangrado, sin confirmarse factores de riesgo específicos. El PRAC revisó 62 casos de trombosis del seno venoso cerebral y 24 casos de trombosis de la vena esplénica registrados en la base de datos de seguridad de medicamentos de la Unión Europea— EudraVigilance — al 22 de marzo de 2021, 18 de los cuales fueron letales. Los registros correspondieron principalmente a notificación espontánea del Espacio Económico Europeo y del Reino Unido, donde alrededor de 25 millones de personas habían recibido la vacuna (5). El documento señala que una posible explicación a la combinación de coágulos sanguíneos y bajo recuento de plaquetas es una respuesta inmune similar a la que se observa ocasionalmente en pacientes tratados con heparina (trombocitopenia inducida por heparina, HIT). El PRAC señala que la combinación de coágulos sanguíneos con un bajo recuento de plaquetas es muy rara, y que los beneficios generales de la vacuna para prevenir COVID-19 superan los riesgos de efectos secundarios (5). Descripciones de casos y discusiones sobre los posibles mecanismos de estos eventos han sido publicados por el Hospital de la Universidad de Oslo, Universidad de Oslo, Hospital Universitario de Akershus y el Hospital Universitario de Noruega del Norte (6) y por la Universitätsmedizin Greifswald, Paul-Ehrlich-Institut, McMaster University y Medical University of Vienna (7).

El 23 de abril de 2021, el Comité de Medicamentos para uso Humano (CHMP) de la EMA se pronunció sobre el riesgo de trombosis en combinación con trombocitopenia (STT) en el contexto de los beneficios de Vaxzevria. Luego del análisis y estratificación de los datos aportados por los Estados miembros, la opinión interina del CHMP consistió, entre otros, de los siguientes (8):

- Vaxzevria ha sido relacionada al aumento del riesgo de STT. En base a la información de notificación actual, la frecuencia de dichos eventos ha sido catalogada como muy rara. A la fecha, no se han identificado factores de riesgo de STT.
- Los beneficios se expresaron en función de la edad y nivel de circulación viral. El riesgo de STT fue estimado en base al número de casos reportados espontáneamente en EudraVigilance en sujetos que habían recibido Vaxzevria e información de exposición a Vaxzevria.

- El análisis muestra que los beneficios de la vacunación aumentan a mayor edad y a mayor tasa de infección.
- En relación con la segunda dosis de Vaxzevria, el CHMP concluyó que las dos dosis de Vaxzevria deben administrarse con una separación de 4 a 12 semanas, según la información del producto actual. El mecanismo del STT se desconoce, además de que el tiempo de exposición y seguimiento son insuficientes a la fecha para determinar si el riesgo de STT en segunda dosis difiere del de la primera dosis

Un estudio de colaboración científica entre Noruega y Dinamarca evaluó las tasas nacionales de eventos cardiovasculares y hemostáticos después de la vacunación con vacuna AstraZeneca y comparó dichas tasas con las tasas estandarizadas por edad y sexo de la población general de los dos países. Se estudiaron 281.264 personas que recibieron la primera dosis de AstraZeneca, 148.792 de Dinamarca (mediana de edad 45 años, 80% mujeres) y 132.472 de Noruega (mediana de edad 44 años, 78% mujeres). Se observaron 59 eventos tromboembólicos venosos en la cohorte vacunada en comparación con los 30 esperados según la tasa de incidencia en la población general, lo que corresponde a una tasa de morbilidad estandarizada de 1,97 (IC 95% 1,50 - 2,54) y 11 (IC 95% 5,6 - 17,0) eventos en exceso por 100.000 dosis. La tasa de morbilidad estandarizada de trombosis venosa cerebral fue 20,25 (IC 95% 8,14 - 41,73), con un exceso de 2,5 (IC 95% 0,9 - 5,2) eventos por 100.000 dosis. La tasa de morbilidad estandarizada para cualquier trastorno de trombocitopenia/coagulación fue de 1,52 (IC 95% 0,97 - 2,25) y para cualquier sangrado fue de 1,23 (IC 95% 0,97 - 1,55). Se observaron 15 muertes en la cohorte de la vacuna en comparación con las 44 esperadas (0,34 IC 95% 0,19 - 0,57) (9).

En Australia, al 16 de mayo 2021 se han reportado 24 casos de STT después del uso de vacuna AstraZeneca en 2,1 millones de dosis administradas. De los casos reportados, 21 han sido confirmados como STT y tres como probables STT. Los 24 STT ocurrieron en 15 hombres y 9 mujeres entre 18 y 87 años, con mediana de edad de 66 años. Entre los casos, el momento de presentación de síntomas o de diagnóstico más frecuente fue a los 14 días de la vacunación, con un rango de 2 a 44 días. Entre los casos se registró una defunción (10).

ii. Síndrome de Guillain-Barré

El 7 de mayo 2021, el PRAC de la EMA anunció que está evaluando los informes de síndrome de Guillain-Barré posterior al uso de vacuna AstraZeneca. El PRAC ha solicitado al titular de la autorización de comercialización que proporcione más datos, incluido un análisis de todos los casos notificados en el contexto del próximo informe de seguridad (11).

En Australia, al 16 de mayo 2021, de un total de 19.598 reportes de ESAVI en 3.073.501 dosis administradas, 13.574 correspondieron a la vacuna AstraZeneca. Entre los eventos adversos de

especial interés en Australia, el síndrome de Guillain-Barré ha sido reportado en 8 ocasiones y su relación con la vacuna está aún en estudio (10).

iii. Otros

El reporte de la EMA del 21 de mayo 2021, señala que el PRAC está evaluando los reportes de retinopatía macular aguda luego del uso de Vaxzevria. El PRAC ha solicitado al titular de la autorización de comercialización que proporcione más información para la evaluación de causalidad. En el mismo informe, el PRAC señala que urticaria y angioedema deben incorporarse a la información de producto de Vaxzevria como evento adverso infrecuente (12).

En Australia, al 28 de abril 2021, las notificaciones de anafilaxia que cumplen con la definición de caso constituyen una tasa de <10 reportes /millón de dosis, lo que sería consistente con lo esperado del uso de vacunas en general en Australia y en el mundo (13).

1.3 ESAVI no serios de vacuna COVID-19 de AstraZeneca reportados durante campañas de vacunación en otros países

En Reino Unido, el estudio observacional prospectivo de Menni *et al.* publicado el 27 de abril 2021 evaluó la proporción y probabilidad de ocurrencia de eventos adversos locales y sistémicos durante los primeros ocho días después de recibir la dosis 1 ó 2 de vacuna COVID-19 de Pfizer o dosis 1 de vacuna COVID-19 de AstraZeneca (14). Los datos correspondieron a eventos adversos reportados por 627.383 personas adherentes a la aplicación ZOE COVID Symptom Study entre el 8 de diciembre 2020 y el 10 de marzo de 2021. De las 655.590 dosis recibidas, 345.280 fueron dosis 1 de AstraZeneca. Eventos adversos locales y sistémicos fueron reportados por 33,7% y 58,7% de los participantes que recibieron la primera dosis de AstraZeneca, respectivamente. Los eventos adversos fueron más frecuentes en personas con antecedentes infección por SARS-CoV-2 que entre aquellos sin infección previa conocida, 1,4 veces para el caso de eventos locales y 1,6 veces para el de eventos adversos sistémicos (14). La Tabla 2 muestra la frecuencia de los eventos adversos más frecuentes para vacuna COVID-19 de AstraZeneca según el estudio de Menni *et al.*

Tabla 2. Ocurrencia de eventos adversos más frecuentes después de la primera de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca según grupos demográficos del estudio de Menni *et al.* (14)

Grupo	Después de dosis 1 AstraZeneca
≤ 55 años	Cefalea 34,70%, fatiga 31,14%, calofrío 24,26%
> 55 años	Cefalea 20,04%, fatiga 18,79%, calofrío 12,48%
IMC ≥ 30	Cefalea 21,73%, fatiga 20,77%, calofrío 13,02%
IMC < 30	Cefalea 23,09%, fatiga 21,21%, calofrío 15,15%

Con comorbilidades	Cefalea 22,31%, fatiga 21,46%, calofrío 13,96%
Sin comorbilidad	Cefalea 22,97%, fatiga 21,0%, calofrío 14,96%
Trabajadores de la salud	Cefalea 31,92%, fatiga 28,97%, calofrío 21,63%
No trabajadores de la salud	Cefalea 21,07%, fatiga 19,88%, calofrío 13,49%

Adaptado de Menni *et al.* Lancet Infect Dis 2021 Online April 27, 2021 DOI 10.1016/S1473-3099(21)00224-3

En Australia, al 16 de mayo 2021, la vigilancia pasiva de eventos adversos de vacunas informaba cefalea, fiebre, dolor muscular, fatiga y náuseas como los eventos adversos reportados con mayor frecuencia luego del uso de vacuna AstraZeneca (10).

2 Recomendaciones y argumentos de otros comités nacionales asesores en vacunas (NITAG) y del Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización de la Organización Mundial de la Salud (SAGE) sobre el uso de vacuna COVID-19 de AstraZeneca.

NITAG de Alemania, STIKO.

STIKO recomienda la vacunación con Vaxzevria en personas de 60 años y más, ambos sexos. Sin embargo, el uso de la vacuna COVID-19 AstraZeneca para una primera o segunda dosis de vacuna por debajo de ese límite de edad sigue siendo posible después del consejo médico y con la aceptación del riesgo individual por parte del paciente (15).

La razón de esta restricción de edad radica en los raros casos de trombosis en combinación con trombopenia que se produjeron en un reducido número de personas después de la vacunación con AstraZeneca. Estos efectos secundarios graves, a veces mortales, se observaron principalmente en mujeres de 55 años o menos. Pero, los hombres y los ancianos también se vieron afectados. Sin embargo, el análisis riesgo-beneficio del uso de esta vacuna está a favor de la vacunación en las personas de 60 y más años dado que a esa edad aumenta el riesgo de COVID-19 grave o mortal (15).

NITAG de Reino Unido, JCVI

JCVI recomienda que a personas menores de 40 años se les ofrezca una alternativa a la vacuna COVID-19 de Oxford/AstraZeneca cuando sea posible y solo si no causa retrasos sustanciales en la vacunación, según su conclusión de que las posibilidades de que una persona más joven curse COVID-19 severo se reducen en la medida que las tasas de infección se controlan cada vez más en Reino Unido (16,17).

Al 28 de abril de 2021, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA) había recibido 242 informes de casos de trombosis con trombocitopenia

luego del uso de la vacuna AstraZeneca, con una incidencia general 10,5 casos por millón de dosis (17).

Las personas que ya hayan recibido una primera dosis de la vacuna AstraZeneca deben recibir una segunda dosis de la misma vacuna, independientemente de la edad, excepto quienes hayan sufrido un evento de trombosis con trombocitopenia después de la primera dosis (17).

NITAG de Canadá, NACI

En la actualización de sus recomendaciones de uso de vacunas COVID-19 de 3 de mayo de 2021, NACI recomienda ofrecer vacuna AstraZeneca a personas de 30 años o más que no tengan contraindicaciones y cuando la persona busca un pronto acceso a vacuna COVID-19 en vez de esperar por una en base a ARN mensajero (ARNm). Deben darse, sin embargo, las siguientes condiciones (18):

- Un análisis de beneficio-riesgo que determine que el beneficio de una vacunación temprana con la vacuna de vector viral COVID-19 supera el riesgo de que la persona contraiga COVID-19 mientras espera una vacuna COVID-19 ARNm.
- El individuo brinda su consentimiento informado una vez que se describen claramente los beneficios y riesgos de trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna en comparación con COVID-19, incluido el tiempo que tendrá que esperar para recibir una vacuna de ARNm y las medidas de salud pública que el individuo puede tomar para minimizar su exposición a SARS-CoV-2.
- El individuo tendrá que esperar para recibir una vacuna COVID-19 en base a ARNm.

NITAG de Australia, ATAGI

Al 22 de abril de 2021, seis casos de STT se han confirmado en Australia. De estos, 5 personas tenían menos de 50 años. Todos habían recibido su primera dosis de la vacuna AstraZeneca entre 4 y 26 días antes del inicio de los síntomas. Los casos fueron de distinta gravedad y hubo un caso fatal. Las personas que han tenido STT pueden recuperarse por completo, aunque algunas pueden sufrir daño permanente, incluido el cerebro (similar a un accidente cerebrovascular) y los órganos abdominales, que pueden resultar en impactos a largo plazo en la salud (19).

ATAGI estima que la tasa general de STT es de aproximadamente 6 casos por millón de personas vacunadas y que sería de 20-40 casos por millón en menores de 50 años. Sin embargo, las tasas de incidencia específicas por edad estimadas en Australia serían imprecisas y se actualizarán según se disponga de más información (19).

ATAGI recomienda (19):

- Preferir Comirnaty (Pfizer) a la vacuna AstraZeneca en personas menores de 50 años. La vacuna AstraZeneca aún se puede administrar a adultos menores de 50 años si Comirnaty no estuviera disponible, si fuera probable que el beneficio de la vacuna supere el riesgo y cuando se haya obtenido consentimiento informado.
- En personas de 50 años o más, los beneficios de la vacuna AstraZeneca superan los riesgos asociados con la vacunación. Esto se debe al potencial continuo de brotes de COVID-19, a la susceptibilidad generalizada de la población australiana y a la fuerte relación del COVID-19 grave y muerte a medida que la edad aumenta.
- Las personas que estén considerando la vacunación con la vacuna AstraZeneca deben ser conscientes de esta posible complicación [STT] en su consentimiento informado. Aquellos que opten por retrasar la vacunación hasta que esté disponible una vacuna distinta a la de AstraZeneca deben saber que es posible que no estén protegidos contra COVID-19 durante meses.
- Las personas que hayan recibido la primera dosis de vacuna AstraZeneca sin efectos adversos graves pueden recibir la segunda dosis. Los datos actuales sugieren que el riesgo de STT después de una segunda dosis es considerablemente menor que con una primera dosis (con un caso informado de más de 2 millones de segundas dosis administradas en el Reino Unido hasta el 14 de abril de 2021).

Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización de la Organización Mundial de la Salud, SAGE

El 21 de abril de 2021, SAGE actualizó su recomendación sobre el uso de vacuna COVID-19 de AstraZeneca en vista de los antecedentes de eventos de trombosis con trombocitopenia, STT. En la sección “precauciones” de su recomendación, SAGE incorporó información sobre el STT, señalando, entre otros (20):

- Que existe variación geográfica en la incidencia notificada, con bajo número de casos notificados en países no europeos, a pesar del uso extensivo de la vacuna en estos países y que una estimación del riesgo fuera de Europa necesita una mayor recopilación y análisis de datos.
- Los datos de Europa sugieren que el riesgo puede ser mayor en adultos más jóvenes en comparación con adultos mayores y que aún no se han identificado factores de riesgo específicos.
- En países con transmisión de SARS-CoV-2, el beneficio de la vacunación para la protección contra COVID-19 supera con creces los riesgos. Sin embargo, las evaluaciones de beneficio-riesgo pueden diferir de un país a otro, al mismo tiempo que los países deben considerar su situación epidemiológica, los riesgos a nivel individual y poblacional, la disponibilidad de otras vacunas y las opciones alternativas para mitigar el riesgo.
- La relación beneficio-riesgo es mayor en los grupos de mayor edad, ya que el riesgo de resultados graves de la enfermedad COVID-19, incluidos los episodios tromboembólicos relacionados con COVID-19, aumenta con la edad.

- Actualmente se desconoce si existe riesgo de STT después de la segunda dosis. Las personas que han tenido STT después de su primera dosis de no deben recibir su segunda dosis.

3. Decisiones de otros Estados sobre el uso de vacuna COVID-19 de AstraZeneca

Dinamarca

El 14 de abril de 2021, la Autoridad Sanitaria danesa decidió retirar la vacuna de AstraZeneca del programa de vacunación contra COVID-19. Esta decisión se basó en informes de casos graves de trombosis con trombocitopenia y consideró que el riesgo de enfermedad grave y muerte por reacciones adversas a la vacuna de AstraZeneca es inaceptablemente alto en relación con la prevención de enfermedad grave y muerte por COVID-19 en el actual escenario danés. Junto con el hecho de que existe un buen control de la epidemia en Dinamarca y que hay otras vacunas COVID-19 disponibles, la Autoridad Sanitaria danesa decidió retirar la vacuna COVID-19 de AstraZeneca de su campaña de vacunación (21).

Frente a un cambio dramático de la situación epidemiológica, por ejemplo, una tercera y agresiva ola de COVID-19 que signifique gran presión sobre el sistema de salud, Dinamarca podría abrirse al uso de vacuna AstraZeneca, nuevamente (21).

A quienes hayan recibido la primera vacunación con la vacuna de AstraZeneca se les ofrecerá la segunda inyección con una vacuna de ARNm (21).

Noruega

Con un avance importante en la vacunación contra SARS-CoV-2 en los ciudadanos de mayor edad, Noruega ha reducido el riesgo de muerte por COVID-19 en los grupos de riesgo. Sobre la situación de seguridad en torno a la vacuna AstraZeneca, se realizaron estimaciones en base a la comparación del riesgo de morir de COVID-19 entre los diferentes grupos de edad con el riesgo de morir por la condición severa, pero rara, de trombosis después de la vacunación con AstraZeneca. Concluyeron que el riesgo de morir después de la vacunación con AstraZeneca sería mayor que el riesgo de morir a causa de COVID-19, especialmente en personas más jóvenes. Dado que la mayoría de las personas de mayor edad han sido vacunadas, o que pronto lo estarán, el posible uso de la vacuna AstraZeneca sería en los menores de 65 años, principalmente. En base a estos antecedentes, en Noruega se recomendó retirar la vacuna AstraZeneca de la vacunación contra SARS-CoV-2 (22).

Islandia

Frente a la evidencia de que la vacuna AstraZeneca es eficaz y segura para los grupos de mayor edad, a partir del 23 de marzo 2021, la vacuna AstraZeneca entró nuevamente en uso en Islandia, comenzando por las personas mayores de 70 años, y, probablemente, también se ofrecerá a personas de 60 a 69 años una vez que comience la vacunación de este grupo.

El uso de esta vacuna se ampliará según corresponda con datos adicionales de la EMA u otras fuentes (23).

Francia

La autoridad sanitaria francesa (HAS) recomienda utilizar las vacunas COVID-19 en base a ARNm actualmente disponibles (Pfizer o Moderna) para la administración, con su consentimiento, de la segunda dosis en personas menores de 55 años que hayan recibido una primera dosis de la vacuna AstraZeneca, con un intervalo de 12 semanas entre dosis (24).

La opinión de la HAS se basó en los siguientes (24):

- La recomendación de la HAS del 19 de marzo de 2021 sobre el uso de la vacuna Vaxzevria solo en personas de 55 años o más. Este límite de edad se volverá a examinar sobre la base de los nuevos datos de farmacovigilancia resultantes, en particular, de los análisis en curso en la EMA.
- Las conclusiones del PRAC relativas a la vacuna Vaxzevria del 7 de abril de 2021, indicando la existencia de efectos adversos, como trombosis que son inusuales en su localización y concomitantes con trombocitopenia.
- La imposibilidad actual para excluir un efecto de clase (vector adenoviral).
- La protección insuficiente de una sola dosis de Vaxzevria, según los datos disponibles a la fecha.
- La existencia de una justificación científica y datos en animales de estrategias de vacunación de tipo de refuerzo primario heterólogo que combinan una vacuna de ARNm y un vector adenoviral.

Bélgica

El Consejo Superior de Salud de Bélgica (CSS) recomienda que las autoridades basen su decisión sobre el uso de vacuna AstraZeneca en la opinión del PRAC del 7 de abril 2021 y en los resultados de simulaciones belgas sobre el posible impacto en la campaña. En Bélgica, todavía no se han vacunado todos los grupos de riesgo, las cifras de epidemia van en aumento y los datos siguen mostrando elevada morbilidad y mortalidad por COVID-19 (25).

Ante los distintos escenarios simulados sobre la situación de la vacunación COVID-19, el CSS recomienda (25):

1. Frente a un retraso de menos de un mes en la vacunación de la población, el CSS considera prudente administrar la vacuna AstraZeneca de manera preferencial, teniendo en cuenta el límite superior de la señal definido por la EMA, 60 años. De hecho, no existe unanimidad entre los expertos consultados desde la CSS para definir otro límite de edad definitivo para la administración de la vacuna AstraZeneca.
2. Frente a un retraso de más de un mes en la vacunación de la población, entonces se puede considerar disminuir gradualmente la edad de administración de la vacuna

AstraZeneca por debajo del límite definido por la EMA, es decir, de 60 a 55 o incluso alrededor de los 50 años, para mantener dicho retraso por debajo de un mes.

3. Frente a un retraso de más de un mes a pesar del descenso gradual del límite de edad hasta los 50 años, el CSS recomienda continuar la vacunación con la vacuna AstraZeneca. En este escenario, el beneficio-riesgo resulta totalmente a favor de la vacunación, especialmente para las personas en mayor riesgo, es decir, ancianos y personas con comorbilidades de prioridad.

India

Medios de comunicación en internet señalan que, en marzo de 2021, las autoridades indias estaban revisando los datos [relacionados con STT], pero que no había nada que sugiriera una asociación causal entre la vacuna y los eventos adversos. Al no haber señales de preocupación para dichas autoridades, la vacunación con el producto de AstraZeneca continuará (26). India es productor de la vacuna Covishield.

4. Situación de la campaña de vacunación COVID-19 y aspectos de abastecimiento de vacunas COVID-19 en Chile

Situación de la campaña de vacunación COVID-19

Al 3 de junio 2021, y sobre una población objetivo estimada de 15.200.840 personas de 18 años y más, 10.964.749 de primeras dosis habían sido administradas y 8.189.403 segundas dosis. Esto se traduce en 72,1% de avance de la vacunación y 53,8% de cobertura (esquemas completos).

Según los principales grupos objetivo de vacunar, la cobertura de vacunación es la siguiente:

- 65 años y más: 85,8%
- 60 a 64 años: 86,2%
- 50 a 59 años: 79,4%
- 40 a 49 años: 54,4%
- 18 a 39 años: 27,9%

Según región, Magallanes y Ñuble superan el 60% de esquemas completos, mientras Arica y Parinacota, Tarapacá y Antofagasta se encuentran bajo el 50% de cobertura.

Las diferencias de cobertura según grupo de edad debe considerar que el acceso a la vacunación ha sido diferido en base a calendarios de vacunación por edad y grupo de riesgo establecidos por el MINSAL. Este acceso diferido ha obedecido a la priorización de grupos a vacunar en base a

su criticidad para la preservación del sistema sanitario y otras labores esenciales del Estado junto con el riesgo de cursar COVID-19 severo o de muerte por la enfermedad. Esta priorización obedeció al suministro limitado de vacunas COVID-19 a raíz de una capacidad finita de producción y a la demanda mundial por el producto. Actualmente, el suministro de vacunas continúa siendo limitado, al igual que su demanda por parte de todos los países.

Aspectos del abastecimiento de vacunas COVID-19

Durante el mes de mayo 2021, entidades reguladoras de distintos países o comunidad política han otorgado autorización de uso a la vacuna COVID-19 de Pfizer a partir de los 12 años, como es el caso de Canadá (27), Estados Unidos (28), la Unión Europea (29) y Chile (30). Este evento esperable dado el avance de los estudios clínicos sobre inmunogenicidad y seguridad de dicha vacuna en sujetos a partir de los 12 años, ofrece la oportunidad a Chile de actualizar su población objetivo de vacunar contra SARS-CoV-2, ascendiendo desde 15.200.840 personas de 18 años y más a alrededor de 16.300.000 de personas de 12 años y más. Este ajuste significará, naturalmente, un descenso en el avance y cobertura de vacunación porque el denominador será incrementado, al mismo tiempo que aumentará el desafío del Departamento de Inmunizaciones para acceder a la vacuna apropiada para la población entre 12 y 17 años, que es, a la fecha, la vacuna de Pfizer, solamente. Esto condicionará a reservar la vacuna Pfizer para destinarla a la población de 12 a 17 años y a dedicar los esfuerzos para cubrir al resto de la población con las vacunas COVID-19 disponibles distintas a la de Pfizer. Debe quedar claro, sin embargo, que todo esquema iniciado con vacuna Pfizer en personas de 18 y más años con anterioridad a esta medida debe ser completado con la misma vacuna (segunda dosis también Pfizer).

5. Situación epidemiológica de COVID-19

La circulación viral del SARS-CoV-2 en Chile continúa siendo alta. Durante el mes de mayo del 2021 la notificación de casos COVID-19 confirmados por día fluctuaron entre los 6000 y 8600, aproximadamente, con comportamiento oscilante de la tasa de casos confirmados en el tiempo y heterogeneidad en dicha oscilación según región del país. Al 3 de junio de 2021, los casos activos se estiman en 44.913 y una positividad de las últimas 24 horas de 9,69%, con 3.219 personas hospitalizadas en UCI y 2.724 en ventilación mecánica invasiva (31).

Al 31 de mayo 2021, la tasa de incidencia acumulada de casos confirmados y probables por COVID-19 según grupo de edad y sexo presentan las cifras más altas en los adultos entre de 30 a 34 años, 11.930 casos por 100.000 habitantes, y en el grupo 25 a 29 años, con 11.838/100.000 habitantes. Los grupos menos afectados son los niños hasta los 14 años, aunque con incidencias acumuladas entre 3081 y 4262 casos/100.000 habitantes, aproximadamente. Según sexo, la incidencia acumulada de COVID-19 es mayor en hombres en todos los grupos de edad, excepto en el quinquenio de 10 a 14 años (32).

Al 29 de mayo 2021, los casos de defunción por COVID-19 se estimaron en 37.614 (32). Respecto del mes de mayo de 2020, momento en que la epidemia por SARS-CoV-2 se presentaba por primera vez con más de 1.000 casos nuevos diarios y en que alcanzó durante ese mismo mes alrededor de 5.000 casos nuevos por día, la mortalidad por COVID-19 en mayo 2021 disminuyó para todos los grupos de edad y, con excepción del grupo de 50 a 59 años, su frecuencia se asemeja o cae bajo la mortalidad del periodo 2016-2019 (33).

6. Recomendación del CAVEI para el uso de vacuna COVID-19 de AstraZeneca

En consideración de que en el país existe alta circulación de SARS-CoV-2, de que el sistema sanitario continúa funcionando a máxima capacidad, de que el síndrome de trombosis con trombocitopenia es un evento serio y muy raro, de que en Chile el riesgo de enfermar de COVID-19 es alto dada la sostenida circulación viral, de que la cobertura de vacunación es, aproximadamente, 54% en base a la primera estimación de población objetivo y de que esta descenderá frente a la actualización del denominador una vez se incluya la población de 12 a 17 años, de que el abastecimiento de vacunas sigue siendo un proceso sujeto a intermitencias de suministro y de que la alta demanda por vacunas COVID-19 es un fenómeno mundial, este comité recomienda:

- a) Pausar la administración de la vacuna AstraZeneca en personas menores de 60 años.
- b) En personas menores de 60 años que hayan recibido primera dosis de vacuna AstraZeneca, se deberá completar esquema de vacunación con vacuna COVID-19 en base a ARN mensajero (actualmente Pfizer).
- c) En personas de 60 años o más, los beneficios de la vacuna AstraZeneca superan los riesgos asociados con la vacunación. Esto se debe al potencial continuo de brotes de COVID-19 y a la fuerte relación del COVID-19 grave y muerte a medida que la edad aumenta. En este grupo etario, quienes reciban o hayan recibido la primera dosis de vacuna AstraZeneca sin eventos adversos serios consistentes con la vacunación, pueden recibir la segunda dosis de la misma vacuna.
- d) Reforzar la farmacovigilancia de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca, particularmente la vigilancia activa.
- e) Capacitación al personal sanitario en la pesquisa del síndrome de trombosis con trombocitopenia y educación a la comunidad en la consulta oportuna.
- f) Administrar vacuna COVID-19 de AstraZeneca preferentemente en zonas con capacidad de diagnóstico y respuesta oportuna a un evento adverso serio.
- g) Frente a un riesgo aumentado de eventos adversos serios, actualizar la decisión de vacunación con AstraZeneca en base a la [matriz de estrategias de inmunización recomendadas frente a escenarios de ESAVI de vacunas COVID-19](#) del CAVEI.

Suscriben a esta recomendación Jeannette Dabanch, Jaime Inostroza, Eduardo Díaz, María Luz Endeiza, Jaime Cerda y Jaime Rodríguez.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Vacunación, CAVEI
04 de junio de 2021*

Referencias

1. Departamento de Inmunizaciones– Ministerio de Salud de Chile. Lineamientos técnicos operativos vacunación contra SARS-CoV-2 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/RE-Nº-1138-Lineamientos-SARS-CoV-2.pdf>
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 320 del 27 de enero 2021- Resuelve solicitud de Astrazeneca S.A. para importar según artículo No 99 del Código Sanitario el producto farmacéutico vacuna COVID-19 solución inyectable (ChAdOx1-S, recombinante). 2021.
3. Canada National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recommendations on the use of COVID-19 vaccines [Internet]. 2021. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines.html#b7>
4. European Medicines Agency. Assessment report COVID-19 Vaccine AstraZeneca EMEA/H/C/005675/0000 [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. European Medicines Agency. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
6. Schultz N, Sørvoll I, Michelsen A, Munthe L, Lund-Johansen F, Ahlen M, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. NEJM. 2021;
7. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. NEJM. 2021;
8. Committee for Medicinal Products for Human Use European Medicines Agency. Interim Opinion of the Committee for Medicinal products for Human Use pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for Vaxzevria [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/interim-opinion-committee-medicinal-products-human-use-pursuant-article-53-regulation-ec-no-726/2004-vaxzevria_en.pdf
9. Pottgard A, Lund L, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. BMJ. 2021;373:n1114.
10. Australian Government– Department of Health. Safety information COVID-19 vaccines [Internet]. COVID-19 vaccine weekly safety report 20-05-2021. 2021 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-20-05-2021>
11. European Medicines Agency. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu) [Internet]. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021. 2021 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>

12. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB 21 May 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-21-may-2021_en.pdf
13. Australian Government– Department of Health. Safety information COVID-19 vaccines [Internet]. COVID-19 vaccine weekly safety report 28-04-2021. 2021 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-28-04-2021>
14. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00224-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00224-3/fulltext)
15. STIKO Robert Koch Institut. rki.de [Internet]. Fragen zur COVID-19-Impfempfehlung (Stand 4.5.2021). 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Liste_STIKO_Empfehlungen.html
16. JCVI Department of Health and Social Care. GOV.UK. JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021. 2021.
17. UK Government. GOV.UK [Internet]. JCVI advises on COVID-19 vaccine for people aged under 40. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advises-on-covid-19-vaccine-for-people-aged-under-40>
18. NACI. canada.ca [Internet]. National Advisory Committee on Immunization: Summary of updated vaccine statement of May 3, 2021. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/summary-updated-statement-may-3-2021.html>
19. ATAGI. ATAGI reinforce recommendations on use of COVID-19 vaccines following review of vaccine safety data and benefits [Internet]. 2021. Available from: <https://www.health.gov.au/news/atagi-reinforce-recommendations-on-use-of-covid-19-vaccines-following-review-of-vaccine-safety-data-and-benefits>
20. SAGE. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222, SII Covishield, SK Bioscience) [Internet]. 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
21. Danish Health Authority. sst.dk [Internet]. Denmark continues its vaccine rollout without the COVID-19 vaccine from AstraZeneca. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.sst.dk/en/English/Corona-eng/Vaccination-against-COVID-19/AstraZeneca-vaccine-paused>
22. Norwegian Institute of Public Health. fhi.no [Internet]. Norwegian Institute of Public Health’s recommendation about AstraZeneca vaccine. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.fhi.no/en/news/2021/astrazeneca-vaccine-removed-from-coronavirus-immunisation-programme-in-norw/>
23. Iceland Directorate of Health. landlaeknir.is [Internet]. Use of AstraZeneca vaccine in Iceland. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.landlaeknir.is/english/news/detail/item44797/Use-of-Astra-Zeneca-vaccine-in-Iceland>
24. Haute Autorité de Santé. has-sante.fr [Internet]. Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé . 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260361/fr/avis-n-2021-0027/ac/seesp-du-8-avril-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-concernant-le-type-de-vaccin-a-utiliser-pour-la-seconde-dose-chez-les-personnes-de-moins-de-55-ans-ayant-reçu-une-premiere-dose-d
25. Conseil Supérieur de la Santé. Lettre urgente 3 (Opinion d’experts) : Réallocation vaccination AstraZeneca suite à la position de l’EMA [Internet]. 2021. Available from:

- https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210408_css-9626-9642_allocation_astrazeneca_60_vweb.pdf
26. Aljazeera. aljazeera.com [Internet]. India sticks to AstraZeneca vaccine ‘with full vigour’. 2021 [cited 2021 May 11]. Available from: <https://www.aljazeera.com/news/2021/3/18/india-sticks-to-astrazeneca-vaccine-with-full-vigour>
 27. Government of Canada. canada.ca [Internet]. Health Canada authorizes use of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in children 12 to 15 years of age. 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2021/05/health-canada-authorizes-use-of-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-in-children-12-to-15-years-of-age.html>
 28. U.S Food & Drug Administration. fda.gov [Internet]. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use>
 29. European Medicines Agency. ema.europa.eu [Internet]. First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU. 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged-12-15-eu>
 30. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 2418 del 31.05.2021 resuelve solicitud de ampliación del rango etario de la vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech concentrado para solución para inyección (BNT162b2) importada según el artículo N° 99 del Código Sanitario. 2021.
 31. Gobierno de Chile. gob.cl [Internet]. Cifras Oficiales COVID-19 3 de junio 2021. 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.gob.cl/coronavirus/cifrasoficiales/>
 32. Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe epidemiológico N°125 enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile 31-05-2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/Informe-Epidemiológico-125.pdf>
 33. Departamento de Estadísticas e Información de Salud de Chile. Informe semanal de defunciones por COVID-19 n° 50 del 27 de mayo 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/05/Informe-Semanal-de-mayo-27-2021-1.pdf>