

# Síndrome trombocitopénico inmune trombótico posvacunación. ¿Causalidad o casualidad? Especial referencia a las vacunas Astra-Zeneca COVID-19 (Vaxzevria®) y Johnson & Johnson

Post-vaccination thrombocytopenic immune syndrome. Causation or casualty? Special reference to Astra-Zeneca COVID-19 (Vaxzevria®) and Johnson & Johnson vaccines

Gilberto Vizcaíno<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

*Así como va avanzando la vacunación contra la COVID-19 en el mundo, aproximadamente hasta la fecha, han sido administradas más de cuatro mil millones de dosis de vacunas, también se reportan reacciones adversas a la administración de la misma, especialmente con la colocación de la primera dosis. Las alarmas se han disparado con el reporte de una serie de casos con manifestaciones de trombosis y trombocitopenia posteriores a la vacunación con Vaxzevria® (Laboratorios AstraZeneca) y Johnson & Johnson, vacunas que utilizan vector de adenovirus. La OMS y la Agencias Europea de Medicinas (EMA)*

*y el CDC de Estados Unidos, a través de comités de farmacovigilancia analizaron los casos y emitieron sendas declaraciones provisionales mencionando que, aunque parece plausible una relación causa efecto de la vacunación, no está confirmada. En la presente revisión se analizan posibles escenarios patológicos que podrían explicar estos casos a los cuales se le ha colocado el término de Trombocitopenia Inmune Trombótica inducida por Vacunación (VITT). No obstante, creemos que es muy prematuro establecer una causalidad firme y que tomando en cuenta la incidencia de trombosis en la población general y la muy baja proporción de casos en relación con el total de vacunados mundialmente, puede presumirse también que el número notificado de episodios tromboembólicos entre los receptores que han recibido estas vacunas COVID-19 no parece aumentar en relación con el número esperado estimado a partir de las tasas de incidencia de toda la población antes de la introducción del programa de vacunación. Se concluye que es preciso descartar un vínculo causal entre estos eventos y la vacuna, hasta el momento los evidentes beneficios de la vacuna superan ampliamente los riesgos posvacunación.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.3.14>

ORCID: 0000-0003-2785-1879

<sup>1</sup>Instituto de Investigación, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo Ecuador.

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

E-mail: gilvizcaino@gmail.com

Recibido: 18 de abril 2021

Aceptado: 03 junio 2021

**Palabras clave:** Trombosis, trombocitopenia, COVID-19 vacunación, Vaxzevria® (AstraZeneca), vacuna Johnson & Johnson, trombocitopenia inducida por heparina (TIH), factor plaquetario 4 (FP4).

## SUMMARY

*As vaccination against COVID-19 advances in the world, approximately to date, more than four thousand million of vaccines doses have been administered, adverse reactions to its administration are also reported, especially with the placement of the first dose. The alarms have been triggered by the report of a series of cases with manifestations of thrombosis and thrombocytopenia after vaccination with Vaxzevria® (AstraZeneca Laboratories) and Johnson & Johnson vaccine, the WHO, the European Medicines Agency (EMA), and the CDC through pharmacovigilance committees analyzed the cases and issued provisional statements mentioning that, although a cause-and-effect relationship of the vaccination seems plausible, it is not confirmed. In the present review, possible pathological scenarios that could explain these cases are analyzed, to which the term Vaccination-induced Thrombotic Immune Thrombocytopenia (VITT) has been placed. However, we believe that it is very premature to establish a firm causality taking into account the incidence of thrombosis in the general population and the very low proportion of cases in relation to the total of vaccinated worldwide, it can also be assumed that the reported number of thromboembolic episodes among receptors who have received the COVID-19 Oxford-AstraZeneca and Johnson & Johnson vaccines do not appear to increase in relationship to the expected number estimated from the incidence rates of the entire population before the introduction of the vaccination program. It is concluded that it is necessary to rule out a causal link between these events and the vaccine, so far, the obvious benefits of the vaccine far outweigh the risks of post-vaccination.*

**Keywords:** *Thrombosis, thrombocytopenia, COVID-19 vaccination, Vaxzevria® (AstraZeneca), Johnson & Johnson vaccine, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), platelet factor 4 (PF4).*

## ANTECEDENTES

Al principio del mes de abril de 2021, se habían notificado al Sistema de vigilancia Eudravigilance (Una base de datos centralizada de sospechas de reacciones adversas a medicamentos autorizados o en estudio en ensayos clínicos en el Espacio Económico Europeo (EEE), un total de 169 casos de Trombosis del Seno Venoso Cerebral (CVST en inglés) y 53 casos de trombosis del tracto venoso esplácnico atribuyéndose estos eventos posteriores a la vacunación por Vaxzevria®

(vacuna del laboratorio AstraZeneca (1)). En abril, 13 de 2021, el Centro de Control de Enfermedades de EE.UU (CDC) emite un alerta y suspensión de la vacunación de Johnson & Johnson por un reporte de casos similares (2). Estos casos manifestaron además de la trombosis en sitios inusuales, signos clínicos de trombocitopenia. La mayoría de los casos notificados hasta ahora han ocurrido en mujeres menores de 60 años dentro de las 2 semanas posteriores a la administración de la primera dosis. Para esa fecha aproximadamente 34 millones de personas se habían vacunado en EE.UU y el Reino Unido y aproximadamente 6 millones con la vacuna de Johnson & Johnson. Esta situación hizo que EE.UU y algunos países de Europa suspendieran temporalmente la administración de estas vacunas hasta informarse mediante un análisis de expertos si se estaba en presencia de un efecto adverso posvacunación. La revisión europea fue realizada por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicinas (EMA) y el departamento de salud y cuidados sociales del Reino Unido (1,3). Paralelamente, en su reunión más reciente, el 7 de abril de 2021 y en este mismo contexto, la OMS se emite una declaración provisional a través del subcomité COVID-19 perteneciente al Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de esa organización sobre la vacuna AstraZeneca-COVID-19. Este subcomité revisó la información más reciente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) junto con la información de la Agencia Reguladora de Medicamentos y otros Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido y otros Estados miembros y señaló lo siguiente: “Basado en información actual, una relación causal entre la vacuna y la aparición de coágulos sanguíneos con plaquetas bajas se considera plausible pero no está confirmada” (4).

En este orden de ideas, varias sociedades científicas, especialmente en la especialidad de hemato oncología se han manifestado respecto a la vacunación AstraZeneca, como la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología además de La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) (5,6).

## ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COVID-19 DE ARAZENECA Y JOHNSON & JOHNSON

La vacuna Oxford se basa en un vector adenovirus de chimpancé (ChAdOx1), con defectos de replicación. La elección de un adenovirus de chimpancé en el diseño de Oxford fue reducir el impacto de los anticuerpos de adenovirus humanos adquiridos a través de la exposición natural a los adenovirus humanos a lo largo del tiempo, un factor que probablemente sea más importante en pacientes de edad avanzada. La vacuna de Johnson & Johnson utiliza como vector, adenovirus 26. Ambas vacunas utilizan el mismo principio, como un “caballo de Troya” que introduce el gen de la proteína (S) al interior de la célula y luego el ARNm se encarga de formar la proteína lo que desencadena respuestas tanto de anticuerpos como de células T que pueden ser protectoras contra COVID-19 (7).

La vacuna de AstraZeneca (inicialmente conocida como ChAdOx1 nCoV-19 - AZD1222) se desarrolló en la Universidad de Oxford y consiste en un vector adenoviral de chimpancé que contiene el gen del antígeno glicoproteico de superficie (proteína S) estructural del SARS-CoV-2 (proteína de pico; nCoV-19). La base principal de los ensayos clínicos lo constituye un estudio aleatorio controlado simple/doble ciego realizado en 23 848 participantes voluntarios del Reino Unido, Brasil y Unión Sudafricana (8). Tres de los estudios fueron simple ciego y uno es doble ciego (COV005). La eficacia primaria se evaluó en los participantes que recibieron dos dosis de la vacuna. Los cuatro estudios incluyeron participantes que recibieron dos dosis. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 frente a la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) (COVID-19 confirmado por NAAT). El resultado primario fue COVID-19 sintomático confirmado virológicamente, definido como un hisopo positivo para NAAT combinado con al menos un síntoma calificativo (fiebre  $\geq 37,8$  °C, tos, dificultad para respirar o anosmia o ageusia). La eficacia de la vacuna se calculó como 1 - riesgo relativo (Reducción Relativa del Riesgo o RRR) ajustado (grupos ChAdOx1 nCoV-19 versus grupos de control). Los resultados mostraron una eficacia significativa de la vacuna de 70,4 % (IC 95 %: 54,8–80,6). El RR fue 0,2982,  $P < 0,0001$

y la RRR (efectividad) del 70 %, Intervalo de confianza del 95 %: 0,1987 a 0,4475 (rango de efectividad = 55 % - 80 %) y el RR para eventos de seguridad fue de 0,8910,  $P = 0,4998$ , IC del 95 %: 0,6595 a 1,204 y una RRR no significativa de 11 %. No se reportaron eventos adversos severos con excepción de una mielitis transversa.

De lo anteriormente descrito se infiere que durante los ensayos clínicos realizados a las vacunas tipo vector adenovirus o m-RNA (ambas codificando la proteína S del SARS-CoV-2), poseen niveles de efectividad aceptables y no se mencionan durante los procedimientos, efectos adversos significativos en comparación con los grupos control, asegurando también que la vacunas son seguras en grupos de tercera edad. Al respecto, las dos formulaciones de la vacuna, ingresan en las células dendríticas (CD) en el lugar de la inyección o dentro de los ganglios linfáticos, resultando en la producción de altos niveles de proteína S. Además, los sensores innatos son activados por la actividad adyuvante intrínseca de las vacunas, lo que da como resultado la producción de múltiples citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Las CD activadas resultantes presentan antígeno y moléculas coestimuladoras a las células T vírgenes específicas de la proteína S, que se activan y diferencian en células efectoras para formar linfocitos T citotóxicos o células Th. Las células Th foliculares (THF) ayudan a las células B específicas para la proteína S a diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y promueven la producción de anticuerpos anti-proteína S de alta afinidad (9). Después de la vacunación, las células T y las células B de memoria específicas de la proteína S se desarrollan y circulan junto con anticuerpos del SARS-CoV-2 de alta afinidad, que juntos ayudan a prevenir la infección posterior con el SARS-CoV-2. Por otra parte, al explorar la respuesta inmune en adultos, de 18 a 55 años, hasta 8 semanas después de la vacunación con una dosis única de ChAdOx1 nCoV-19 se demostró una inducción de una respuesta de inmunidad celular a través de células Th1 caracterizadas por la secreción de interferón- $\gamma$  y TNF $\alpha$  por las células TCD4+ y producción de anticuerpos predominantemente de las subclases IgG1 e IgG3. También se indujeron células TCD8+. En resumen, estos resultados sugieren un perfil inmunológico sostenido y favorable inducido por la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (10).

**TROMBOCITOPENIA Y TROMBOSIS POSVACUNACIÓN ¿CAUSALIDAD O CASUALIDAD?**

Un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), fechada el 9 de diciembre de 2020, 7 de las 10 principales causas de muerte en el mundo son enfermedades no transmisibles y de ellas, las dos primeras corresponden a eventos trombóticos, vasculares y/o embólicos (Infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular). Según este reporte el “principal asesino del mundo” es el infarto que mató a 8.9 millones de personas en el mundo. Los accidentes cerebrovasculares fueron responsables del 11 % de las muertes globalmente. Se estima que los eventos tromboembólicos causaron 1 de cada 4 muertes en el mundo. La carga de la enfermedad tromboembólica en el mundo es enorme.

La asociación de trombosis y trombocitopenia es común encontrarlas en diferentes patologías de origen hematológico como son: Púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome antifosfolípido primario (SAP) y la trombocitopenia inducida por heparina (TIH o HIT en inglés). Un análisis descriptivo sobre el riesgo trombótico posvacunación reportado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del sistema VigiBase (Banco de datos del Uppsala Monitoring Center, Suecia) evaluó el riesgo trombótico (venoso y arterial) de tres vacunas (Pfizer/BioNTech, Moderna y Oxford/AstraZeneca) en un periodo de 94 días en 361 734 967 personas vacunadas. La tasa total de eventos trombóticos reportada fue de 0,21 (CI95 % 0,19-0,22) por millón de personas vacunadas (11), reafirmando en caso plausible de asociación al efecto de la vacunación que los beneficios superan enormemente los riesgos de la vacunación.

En consecuencia, basados en la presunción de que la vacunación es una intervención destinada a producir anticuerpos neutralizantes contra patógenos para lograr una inmunidad adquirida por un período variable en el tiempo, pudiera ocasionar efectos adversos reportados como tromboembólicos, se asumiría que estaríamos en presencia de un fenómeno autoinmune que provoca activación plaquetaria y un estado de hipercoagulabilidad. Por otra parte, en razón que desconocemos que una respuesta inmunológica

exacerbada por la vacunación, podríamos estar hablando de un efecto tipo respuesta aumentada de anticuerpos no neutralizantes (Antibody Dependent Enhancement o ADE), no obstante, este tipo de mecanismo ocasiona posiblemente un aumento de los síntomas de la enfermedad blanco de la vacunación en este caso la enfermedad respiratoria aumentada asociada a vacunación (Vaccine-Associated Enhanced Respiratory Disease, VAERDS) (12,13).

Un estudio reciente sobre datos daneses (14), menciona que no puede descartar la posibilidad de que algunos eventos tromboembólicos venosos notificados en relación con el uso de la vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca sean causados por la vacuna. Sin embargo, aunque se ven afectados por varias limitaciones, estos datos sugieren que el número notificado de episodios tromboembólicos entre los europeos que han recibido la vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca (al menos los informados como derivados del sistema venoso) no parece aumentar en relación con el número esperado estimado a partir de las tasas de incidencia de toda la población danesa antes de la introducción del programa de vacunación.

Recientemente, una publicación en Noruega (15), reportó casos de trombosis y trombocitopenia en trabajadores de la salud a quienes se les había administrado la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca, en todos se demostró la presencia de anticuerpos contra complejos PF4 polianiónicos y en uno de ellos se demostró la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Ninguno de los casos había recibido heparina con anterioridad. Cuatro casos presentaron trombosis venosa cerebral con focos hemorrágicos y uno trombosis múltiple del sistema venoso esplácnico. El tratamiento consistió en heparina de bajo peso molecular, inmunoglobulina IV y metilprednisolona. Se concluye que estos casos pueden representar una forma de trombocitopenia espontánea inducida por heparina denominándola como “Trombocitopenia trombótica inducida por vacuna (VITT en inglés).

Una vez expresados estos argumentos describiremos algunas de las patologías mencionadas anteriormente como posibles agentes causales de lo que ha denominado “Trombocitopenia inmune protrombótica inducida

por vacunación” (15), término en mi opinión muy prematuro para catalogar estos casos, ya que su relación causa-efecto por la vacunación está todavía en discusión. No obstante, es preferible si se demuestra esta asociación denominarlo “Síndrome trombocitopénico inmune trombótico posvacunación”.

### **TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (TIH)**

El mecanismo fisiopatológico describe una disminución de la producción o la destrucción de plaquetas, que conduciría a complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, la trombocitopenia inmunomediada inducida por heparina (TIH) no ocasiona hemorragia, sino que da como resultado un estado protrombótico paradójico. Los pacientes que reciben heparina no fraccionada durante 7 a 10 días tienen el mayor riesgo. Se han informado tasas de incidencia del 1 % al 3 % después de la cirugía cardíaca y en 0,2 % a 0,3 % de los pacientes que reciben heparina. Las complicaciones tromboembólicas se desarrollan en aproximadamente el 50 % de los pacientes con TIH confirmada. La trombosis venosa de los grandes vasos de los miembros inferiores y la embolia pulmonar son las complicaciones más frecuentes, seguidas de la trombosis arterial periférica y luego el ictus; El infarto de miocardio es poco común. Las complicaciones trombóticas también pueden afectar a otros vasos, incluidos el seno cerebral o las venas esplánicas (16).

La HIT es inducida por anticuerpos IgG que reconocen neoepítopes en la quimiocina factor plaquetario 4 (PF4) cargada positivamente dentro de complejos PF4-polianión. Estos anticuerpos se originan de la zona marginal esplénica puesto que la producción de anticuerpos específicos de PF4 / heparina se inhibe en ausencia de células B de la zona marginal (17). Los complejos inmunes resultantes entrecruzan los receptores Fc $\gamma$  en plaquetas (Fc $\gamma$  RIIa) y monocitos (Fc $\gamma$  RI) activándolos de esta manera. Además, la alteración de las células endoteliales conjuntamente con la activación de plaquetas y monocitos aumenta la generación de trombina. El aumento de la trombina, no la trombocitopenia es la causa de los problemas clínicos (16). No obstante, se conoce que anticuerpos débiles PF4 / heparina están presentes en 2 % a 5 %

de las personas sanas sin ocasionar ninguna complicación (18).

Otro mecanismo propuesto (19), se basa en la posibilidad que los anticuerpos presentes en pacientes con COVID-19 activan las plaquetas y los pacientes con trombocitopenia después de la vacunación contra COVID-19 muestran una respuesta favorable a las terapias inmunitarias dirigidas contra la trombocitopenia (corticosteroides e IgIV). Se propone un mecanismo probable según el cual las vacunas genéticas COVID-19 pueden afectar directamente las plaquetas y los megacariocitos, lo que desencadena la traducción del ARNm y la consiguiente síntesis de proteínas de pico (S) de forma intracelular. Esto puede potencialmente resultar en una respuesta autoinmune contra las plaquetas y megacariocitos resultando en fagocitosis reticuloendotelial y lisis directa de células TCD8+. La trombocitopenia consiguiente puede provocar hemorragias internas y coágulos de sangre espontáneos

Greinacher y col. (20) exploraron si los anticuerpos contra la proteína de pico (S) del SARS-CoV-2 inducida por la COVID-19 reacciona de forma cruzada con el factor plaquetario 4 (PF4 / CXLC4), la proteína blanco en la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina y en la trombocitopenia Inmune trombótica inducida por vacunación (VITT). Los sueros de pacientes con COVID-19 que dieron positividad en la prueba específica IgG ELISA de PF4/ heparina, ninguno mostró activación plaquetaria en el ensayo de activación dependiente con heparina, incluyendo 10 (4,5 %) de los 222 pacientes con COVID-19 que desarrollaron complicaciones tromboembólicas. Los anticuerpos purificados anti-PF4 y antiPF4 / heparina de dos pacientes con VITT no mostraron reactividad cruzada contra la proteína S del SARS-CoV-2.

Sin embargo, los datos indican que el COVID-19 severo está asociado con la activación mediada por anticuerpos de la vía intrínseca a través de la expresión de los receptores Fc $\gamma$ RIIA por anticuerpos IgG contra el (los) antígeno (s) diana por identificar (21). Estos hallazgos podrían ofrecer nuevas opciones terapéuticas, como el bloqueo de la señalización del receptor Fc $\gamma$ RIIA por inhibidores de tirosina quinasa, que se ha

sugerido que tienen un uso potencial para prevenir la activación plaquetaria en la trombocitopenia inducida por heparina (22).

Zhang y col. (23) en un trabajo reciente en individuos con haplotipo HLA-DRB1 \* 03: 01-DQB1 \* 02: 01 demostró predisposición de anticuerpos anti-FP4/heparina en pacientes con este haplotipo los cuales desarrollan anticuerpos cuando se exponen a heparina IV por la hipótesis de que la presentación de antígenos pertenecientes al complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMHII) estarían asociados el riesgo inmunogenético de anti-PF4 / Heparina.

### VACUNAS Y RESPUESTA EXAGERADA DE ANTICUERPOS

La respuesta aumentada de la enfermedad o reforzamiento dependiente de anticuerpos (ADE o antibody-dependent enhancement) es una preocupación general para el desarrollo de vacunas y terapias con anticuerpos porque los mecanismos que subyacen a la protección de anticuerpos contra cualquier virus tienen un potencial teórico para amplificar la infección o desencadenar una respuesta inmunopatológica severa.

Debido a que un evento de ADE no se puede predecir de manera confiable después de la vacunación o el tratamiento con anticuerpos, independientemente del virus que sea el agente causante, será esencial depender de un análisis cuidadoso de la seguridad en humanos a medida que avanzan las intervenciones inmunitarias para COVID-19 (24). Por lo tanto, los estudios de inmunización contra el SARS-CoV-2 en modelos animales han producido resultados que varían mucho en términos de eficacia protectora, inmunopatología y ADE potencial, dependiendo de la estrategia de vacuna empleada. A pesar de esto, las vacunas que provocan anticuerpos neutralizantes contra la proteína S protegen de manera confiable a los animales de la exposición al SARS-CoV-2 sin evidencia de aumento de la infección o enfermedad. Estos datos sugieren que las estrategias de inmunización humana para el SARS-CoV-2 que provocan altos títulos de anticuerpos neutralizantes tienen una alta probabilidad de éxito con un riesgo mínimo de ADE. Por ejemplo, las vacunas de subunidades

que pueden provocar anticuerpos neutralizantes específicos de S deben presentar menores riesgos de ADE (especialmente contra S estabilizada en la conformación de perfusión, para reducir la presentación de epítopes no neutralizantes). Estos enfoques de diseño de inmunógenos modernos deberían reducir la inmunopatología potencial asociada con anticuerpos no neutralizantes. Las vacunas con un alto riesgo teórico de inducir ADE patológicos incluyen vacunas virales inactivadas, que pueden contener dianas antigénicas no neutralizantes y/o la proteína S en conformaciones no neutralizantes, proporcionando una multitud de dianas no protectoras para anticuerpos que podrían conducir inflamación adicional a través de los mecanismos bien descritos observados para otros patógenos respiratorios (25).

### VACUNAS Y TROMBOCITOPENIA AISLADA

Aunque con la vacunación con Vaxzevria (AstraZeneca) y Johnson & Johnson, no se han reportado casos con trombocitopenia aislada, es conveniente mencionar que con la administración de las vacunas Pfizer/Biontech y Moderna (vacunas ARNm) se han descrito casos de trombocitopenia aislada semejando una Púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Lee y col. (26), publican una serie de casos con trombocitopenia posterior a la dosis inicial de sin reportar casos posteriores a la segunda vacunación. Los autores mencionan que “en ausencia de recuentos de plaquetas previos a la vacunación y dado el tiempo variable posterior a la vacunación hasta el descubrimiento de la trombocitopenia, es imposible estimar con precisión la incidencia de PTI secundaria posterior a la vacunación contra el SARS-CoV-2 en este momento”. ¿La relación entre vacunación y trombocitopenia es coincidente o causal? No es sorprendente que se detectaran 17 posibles casos *de novo* entre los más de 20 millones de personas que han recibido al menos una dosis de estas dos vacunas en Estados Unidos al 2 de febrero de 2021. Esto sería menos de un caso en un millón de personas vacunadas, en consonancia con la ausencia de casos observados en los más de 70 000 sujetos inscritos en los ensayos clínicos de vacunas combinadas de Pfizer y Moderna (27). Los autores concluyen que no se puede excluir la posibilidad que las vacunas mencionadas tengan relación con la

ocurrencia de PTI *de novo*, necesitando vigilancia adicional para determinar la verdadera incidencia de la trombocitopenia posterior a la vacunación, anticipando de que si esto es una relación causa-efecto se notificaran a futuro más casos después de la vacunación a medida que la población siga vacunándose, pero se necesitaría mayor evidencia para comprender la respuesta del huésped a la vacunación. Es posible que la patogénesis de la trombocitopenia inmune pos-vacunación mediada por autoanticuerpos sea también aplicable a los trastornos trombóticos mediados por anticuerpos en los que una proteína normal del huésped (PF4) aparentemente se vuelve un autoantígeno persistente al unirse a moléculas de heparina o glicosaminoglicanos (28).

## VACUNAS, ANTICUERPOS, SISTEMA DE COMPLEMENTO Y FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Algunas plataformas de vacunas contra la COVID-19, utilizan vector de adenovirus como en el caso de la vacuna de AstraZeneca (virus de chimpancé), la vacuna de Gamaleya (ADV26 y ADV5) y la vacuna de Johnson & Johnson (ADV26). Estas vacunas tipo vector producen una respuesta de anticuerpos neutralizantes en su mayoría que pueden interactuar bloqueando directamente al adenovirus e impidiendo la transcripción de la información genética. Se ha demostrado que los anticuerpos IgG interactúan con las tres proteínas de la cápside de la molécula deltaicosahédrica del adenovirus (Hexona, Pentona y Fibra), esto impide por una parte la unión a receptores celulares, facilita la activación de complemento o degradación proteosómica intracelular a través de la interacción con la proteína TRIM21 (29). Los anticuerpos IgM e IgG activan la vía clásica del sistema de complemento y son capaces de opsonizar mediante las moléculas C3b y C4b del sistema de complemento, los adenovirus a nivel hepatocítico a través de las células de Kupffer (Macrófago hepático). Por el contrario, el Factor X de la coagulación en su forma no activada (zimógeno) es capaz de unirse a la hexona del adenovirus bloqueando la activación del sistema complemento dependiente de IgG/ IgM, permitiendo la transcripción de adenovirus en el hepatocito (29). Hasta donde estas interacciones virus-anticuerpos-

complemento-factores de la coagulación pueden producir activación de la hemostasia primaria y la coagulación en individuos receptores de vacunas con vector de adenovirus es la pregunta que todavía no tiene respuesta.

## PRESENTACIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

### Trombosis del seno venoso cerebral (TSVC)

Los síntomas y signos de TSVC se pueden agrupar en síndromes de presentación, siendo los más frecuentes el síndrome de hipertensión intracraneal aislada, el síndrome focal y la encefalopatía. A diferencia del accidente cerebrovascular arterial, la TSVC 1) es menos frecuente, 2) afecta a pacientes más jóvenes con predominio femenino, 3) tiene en general un inicio no apopléjico, 4) rara vez se presenta como un síndrome de accidente cerebrovascular, 5) un espectro más amplio de síndromes de presentación clínica, 6) un diagnóstico más difícil, que a menudo se retrasa o incluso se pasa por alto, 7) tiene múltiples factores de riesgo y afecciones asociadas, 8) la mayoría de los factores de riesgo vascular para arterias no son de riesgo factores de TSVC, 9) tiene un tratamiento diferente, similar a la trombosis venosa profunda sistémica, que consiste principalmente en heparina parenteral seguida de anticoagulación oral, incluso en pacientes con sangrado parenquimatoso, y medidas para reducir el aumento de la presión intracraneal, y 10) el pronóstico es mucho más favorable (30). Las anomalías trombofílicas hereditarias (deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S, mutaciones en el gen del factor V (factor V Leiden) o gen de la protrombina (protrombina G20210A)) o adquiridas (anticuerpos antifosfolípidos) son dignas de ser investigadas en pacientes con TSVC, así como hiperhomocisteinemia. La trombofilia hereditaria es otro factor de riesgo establecido para TSVC, el riesgo relativo es aproximadamente cuatro y diez veces mayor en presencia de factor V Leiden o mutación de protrombina G20210A. Existe una interacción sinérgica entre los anticonceptivos orales y la trombofilia hereditaria debido a las mutaciones de ganancia de función antes mencionadas, y también a la hiperhomocisteinemia de anomalía metabólica. De hecho, dos tercios de los pacientes adultos

son mujeres. El responsable de la disparidad de sexos es el uso cada vez mayor de anticonceptivos orales, según lo informado por varios estudios de casos y controles, ocho de los cuales fueron revisados recientemente en un metaanálisis que mostró un riesgo casi seis veces mayor de TSVC en usuarias de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal (TRH) (31).

### **Trombosis venosa esplácnica (TVE)**

La TVE se refiere a la trombosis que ocurre en las venas que drenan las vísceras abdominales e incluye la trombosis de la vena porta (TVP), la trombosis de las venas mesentéricas (TVM), la trombosis de la vena esplénica y el síndrome de Budd-Chiari (SBC). SBC se refiere a la obstrucción del flujo de salida venoso hepático, que puede localizarse en cualquier sitio entre las pequeñas vénulas hepáticas y la confluencia de la vena cava inferior en la aurícula derecha. El papel de los trastornos trombofílicos ha sido evaluado recientemente en revisiones sistemáticas (32). Hubo sólo unos pocos datos sobre las deficiencias de anticoagulantes naturales en el SBC en comparación con los controles sanos, mientras que el papel de los anticuerpos antifosfolípidos aún debe dilucidarse mejor. Entre los factores de riesgo sistémicos, también se han descrito estímulos hormonales (como los anticonceptivos orales, la terapia de reemplazo hormonal, el embarazo/ puerperio), que desempeñan un papel importante, especialmente en el SBC.

Sin embargo, todavía hay algunas áreas grises que deben explorarse mejor en investigaciones futuras. Por ejemplo, no se ha propuesto ningún algoritmo clínico para la TVE y aún debe aclararse la función del dímero D. Aunque parece haber alguna evidencia para apoyar su uso en pacientes con sospecha de TVE, a pesar de algunos resultados falsos negativos, todavía no está claro si los valores aumentados de los niveles de dímero D reportados en pacientes con TSV se correlacionan principalmente con el evento trombótico o con el grado de disfunción hepática, o ambos.

### **HIPÓTESIS A MANEJAR PARA CONFIRMAR SI ESTAMOS EN PRESENCIA DE UN SÍNDROME TROMBOCITOPÉNICO TROMBÓTICO POSVACUNACIÓN**

La fisiopatología de la trombosis es multifactorial y en este caso son varios los actores involucrados como la participación de los virus y sus componentes proteicos, los anticuerpos, las plaquetas, los factores de la coagulación, el endotelio vascular, el sistema de complemento, las citoquinas y otros factores protrombóticos secundarios, y a estos factores les adicionamos la predisposición genética individual, los factores demográficos (ej. Edad, sexo), factores de riesgo (ej. Obesidad, hipertensión) y otras comorbilidades estaríamos en presencia de un resultado trombocitopénico trombótico. Si consideramos como un fenómeno autoinmune este síndrome trombocitopénico trombótico pos-vacunación, similar a los que ocurren en patologías como TIH, síndrome antifosfolípido y Púrpura trombocitopénica trombótica, la aparición de estos casos pudiera depender de factores como la concentración antigénica del complejo PF4/heparina y su capacidad de producir autoanticuerpos a través de la presentación antigénica de células Th+ a células B de la zona marginal (17,28). No obstante, para demostrar esta hipótesis es necesario estudios más profundos con una casuística importante y sus resultados o conclusiones extrapolables a la población general vacunada.

### **¿QUÉ CONDUCTA DEBEMOS SEGUIR ANTE ESTA EVENTUALIDAD?**

Es importante acotar que, si bien la situación presentada es preocupante, los eventos bajo evaluación son muy raros, con cifras bajas entre los millones de personas que han recibido la vacuna AstraZeneca COVID-19 en todo el mundo.

Los eventos adversos raros después de las vacunas deben evaluarse frente al riesgo de muerte por la enfermedad COVID-19 y el potencial de las vacunas para prevenir infecciones y reducir las muertes debidas a enfermedades. En este contexto, cabe señalar que, a la fecha, más de cuatro millones de personas han fallecido a causa de la enfermedad COVID-19 en todo el mundo.

Los médicos deben conocer las definiciones de casos relevantes y la guía clínica para los pacientes que presentan trombosis y trombocitopenia después de la vacunación con COVID-19. Con este fin, los diferentes subcomités de farmacovigilancia sugieren que se convoque a un comité de expertos clínicos, incluidos hematólogos y otros especialistas, para recibir asesoramiento sobre diagnóstico clínico y manejo de estos casos.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (1) ha puntualizado que al haber recibido informes de casos muy raros e inusuales de estos eventos de coagulación que ocurren después de la vacunación, es preciso descartar un vínculo causal entre estos eventos y la vacuna, por lo tanto, las personas a vacunarse deben seguir las siguientes instrucciones:

- 1) Se debe indicar que busque asistencia médica inmediata y mencionar una vacunación reciente si tiene alguno de los siguientes síntomas en las semanas después de recibir la vacuna Vaxzevria (COVID - 19 AstraZeneca) o Johnson & Johnson:
  - dificultad para respirar,
  - dolor en el pecho o el estómago,
  - hinchazón o frialdad en un brazo o una pierna,
  - dolor de cabeza intenso o que empeora o visión borrosa después de la vacunación,
  - sangrado persistente,
  - múltiples pequeños hematomas, manchas rojizas o violáceas, o ampollas de sangre debajo de la piel.
- 2) Las personas con un trastorno hemorrágico o que reciben terapia anticoagulante pueden desarrollar hematomas en los lugares de inyección IM (intramuscular). Antes de la vacunación, informar al destinatario sobre este riesgo. Para aquellos con trombocitopenia (recuento de plaquetas  $<50 \times \mu\text{L}$ ) se debe consultar al médico.
- 3) Aquellas personas con coagulopatías hereditarias que requieren terapia de reemplazo de factor debe recibirlo el día de la vacunación, antes de la vacunación intramuscular.
- 4) Cualquier duda sobre la vacunación se debe disponer de una línea telefónica para

comunicarse con el departamento de atención a la salud encargado del proceso de vacunación en su localidad.

En relación con la vacuna de AstraZeneca se debe mencionar algunas de las particularidades de esta vacuna que la hacen propicia para países con dificultades financieras o de renta baja. La vacuna AstraZeneca / Oxford COVID-19 posee una inmunogenicidad similar en todos los grupos de edad después de la dosis de refuerzo. Aunque la eficacia media de la vacuna Vaxzevria® de AstraZeneca / Oxford (COVID-19, AZD1222), es menor que la producida por Moderna y Pfizer / BioNTech, la vacuna de Oxford-AstraZeneca para la COVID-19 es más resistente que las vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna. El ADN no es tan frágil como el ARN, y la resistente cubierta proteica del adenovirus ayuda a proteger el material genético que contiene. Como resultado, la vacuna de Oxford no tiene que permanecer congelada. Se espera que la vacuna dure al menos seis meses si se refrigera a 2-8 °C (38-46 °F). En consecuencia, vale la pena considerar sus condiciones de almacenamiento recomendadas utilizando los entornos de atención médica existentes. Dado que AstraZeneca / Oxford utilizó una tecnología menos costosa para la producción de esta vacuna, el precio total por dosis es menor; es el más barato, con solo 3-4 USD por dosis, en comparación con el resto. Por consiguiente, AstraZeneca / Oxford ofrece una vacuna COVID-19 eficaz para países con recursos limitados por su eficacia y seguridad, inmunogenicidad, rentabilidad y que puede transportarse, almacenarse y distribuirse en condiciones refrigerada aceptables (33).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las vacunas son uno de los descubrimientos más sorprendentes en la historia de seres humanos que cambió y aumentó drásticamente la esperanza de vida de los seres humanos. Aunque una serie de casos con eventos trombóticos y trombocitopenia han creado alarma especialmente en vacunas de vector adenoviral que involucran presumiblemente la participación de anticuerpos, endotelio vascular, complemento y proteínas de la

coagulación, es necesario hacer un enfoque más profundo con ensayos clínicos para demostrar o no si hay una patología dependiente de la vacunación.

En vista de las evidencias presentadas se puede concluir que la problemática presentada en relación con los casos de trombosis y trombocitopenia después de la primera dosis de administración de las Vacunas de AstraZeneca y de Johnson & Johnson, representa una casuística aislada, de casos raros, que, aunque no se pueden obviar esta manifestación y hay que tomarla en cuenta, no son evidencia suficiente para suspender totalmente la administración de estas vacunas. El balance beneficio/riesgo está a favor de administrar las vacunas porque los beneficios superan ampliamente los riesgos o efectos adversos dependientes de la vacunación amén de las otras propiedades de estas vacunas que aparte de eficacia y seguridad demostrada en forma consistente, su particularidad en el costo, manejo, transporte y almacenamiento las hacen propicias para ser colocada a la población general.

#### REFERENCIAS

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUpdate.html>
3. <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021d>.
4. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine. <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>.
5. <https://acho.com.co/acho/> (consultada el 08/03/2021)
6. <https://www.isth.org/news/556057/ISTH-Statement-on-AstraZeneca-COVID-19-Vaccine-and-Thrombosis.htm>.
7. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy, and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021;50(2):279-283.
8. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
9. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):195-197.
10. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Hannah Sharpe H, Rebecca Makinson R, Richard Morder R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2021;27(2):270-278.
11. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: Insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J*. 2021; doi.org/10.1183/13993003.00956-2021.
12. Hotez PJ, Corry DB, Botazzi ME. COVID-19 vaccine design: The Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:347-348.
13. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: ¿Side-effect or coincidence? *Lancet*. 2021;397:1441-1447.
14. 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*. 2021;384(22):2124-2130.
15. Pai M, Grill A, Ivers N, Maltsev A, Miller KJ, Razak F, et al. On behalf of the Drugs & Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group and the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021;1(17).
16. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373:252-261.
17. Zheng Y, Yu M, Podd A, Yuan L, Newman DK, Wen R, et al. Critical role for mouse marginal zone B cells in PF4/heparin antibody production. *Blood*. 2013;121(17):3484-3492.
18. Arepally GM, Hursting MJ. Platelet factor 4/heparin antibody (IgG/M/A) in healthy subjects: A literature analysis of commercial immunoassay results. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(1):55-61.
19. Merchant HA. CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals. *J Pharm Policy Pract*. 2021;14:32.
20. Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, Palankar R, Wesche I, Reiche S, et al. Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein and Anti-Platelet Factor 4 Antibody Responses Induced by COVID-19 Disease and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Research Square*. Posted 09 Apr, 2021, Doi: 10.21203/rs.3.rs-404769/v1.
21. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. The complicated

- relationships of heparin-induced thrombocytopenia and platelet factor 4 antibodies with COVID-19 (published online ahead of print, 2021 May 17). *Int J Lab Hematol*. 2021;10.1111/ijlh.13582.
22. Goldmann L, Duan R, Kragh T, Wittmann G, Weber C, Lorenz R, et al. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors block activation of the platelet Fc receptor CD32a (FcγRIIA): A new option in HIT? *Blood Adv*. 2019;3(23):4021-4033.
  23. Zhang R, Duffy BF, Lange V, Eby CS, Liu C. Association between the HLA-DRB1\*03:01-DQB1\*02:01 haplotype and PF4/heparin antibodies. *Blood Advances*. 2019;3(20):3136-3142.
  24. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584(7821):353-363.
  25. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosk BJ. Perspective. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020;5(10):1185-1191.
  26. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol*. 2021;96(5):534-537.
  27. Perricone C, Ceccarelli F, Neshier G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: A review of reported cases. *Immunol Res*. 2014;60(2-3):226-235.
  28. Cines DB, McCrae KR, Zheng XL, Sachais BS, Luning Prak ET, Siegel DL. Antigen and substrate withdrawal in the management of autoimmune thrombotic disorders. *Blood*. 2012;120(20):4134-4142.
  29. Allen RJ, Byrnes AP. Interaction of adenovirus with antibodies, complement, and coagulation factors. *FEBS Letters*. 2019;593:3449-3460.
  30. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: An Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):74.
  31. Martinelli I, Passamonti SM, Rossi E, De Stefano V. Cerebral sinus-venous thrombosis. *Intern Emerg Med*. 2012;7(Suppl 3):S221-S225.
  32. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: Advances, Challenges, and Unanswered Questions. *J Clin Med*. 2020;9(3):743.
  33. Sharun K, Singh R, Dhama K. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) is ideal for resource-constrained low- and middle-income countries. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;65:102264.