

TROMBOSIS ASOCIADA A VACUNAS CONTRA LA COVID-19 BASADAS EN VECTORES ADENOVIRALES: IMPLICACIONES PARA LA VACUNACIÓN EN VENEZUELA

José Esparza¹, Gilberto Vizcaíno² y Flor H. Pujol³

¹Institute of Human Virology, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore MD, United States.

²Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador e Instituto de Investigaciones Clínicas
“Dr. Américo Negrette”, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

³Laboratorio de Virología Molecular, CMBC, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela

INTRODUCCIÓN

Diferentes plataformas vacunales han sido utilizadas para producir vacunas contra la COVID-19, entre ellas, virus completos inactivados (ej., Sinopharm, Sinovac, Covaxin), ácido ribonucleico mensajero (ej., Pfizer/BioNTech, Moderna), proteínas recombinantes presentadas como nanopartículas (ej., Novavax), y el uso de vectores de adenovirus (ej. Sputnik V, Oxford/AstraZeneca, Janssen/Johnson & Johnson, Cansino) (1,2).

Al menos dos vacunas basadas en adenovirus vectores (Oxford/AstraZeneca y Janssen/Johnson and Johnson) han sido asociadas con el síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) que discutiremos en este artículo. Ambas vacunas han sido consideradas, o están siendo consideradas, para su uso en Venezuela. Este artículo provee información que puede ser útil para tomar decisiones al respecto.

VACUNAS BASADAS EN VECTORES DE ADENOVIRUS

Los adenovirus (Ad) son virus comunes entre humanos que causan diferentes enfermedades relativamente banales, tales como resfriados

comunes, conjuntivitis, diarrea, entre otras. Existen más de 88 diferentes tipos de Ad humanos clasificados en siete diferentes grupos (del A al G), con características biológicas algo diferentes entre ellos. También existen muchos otros tipos de Ad que infectan diferentes especies animales. En el caso de los vectores de Ad, se utilizan virus poco patógenos que además han sido modificados para hacerlos no-replicantes y a los cuales se les introduce por ingeniería genética el gen que codifica la proteína S de la espiga del virus SARS-CoV-2. Estos Ad vectores actúan como “Caballos de Troya”, que introducen el gen de la proteína S al interior de las células, donde la proteína se expresa, presentándola al sistema inmune, resultando así en la producción de anticuerpos neutralizantes e inmunidad celular contra el SARS-CoV-2. (Figura 1).

Oxford/AstraZeneca

La vacuna desarrollada por la Universidad de Oxford en colaboración con la compañía AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) está basada en un Ad que infecta chimpancés (AdChimp). El grupo de la Universidad de Oxford tiene una gran experiencia con dicho vector, que ya ha sido utilizado en el desarrollo de otras

0000-0002-2305-6264

0000-0003-2785-1879

0000-0001-6086-6883

<https://doi.org/10.47449/CM.2021.2.7>

fecha de publicación: 21/05/2021

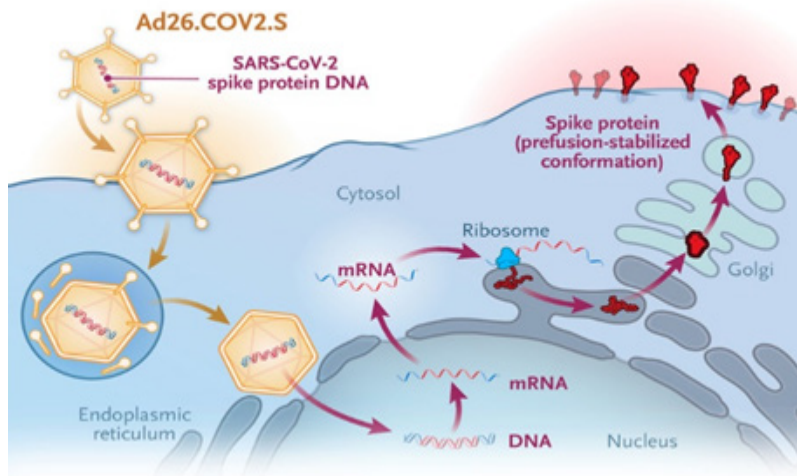


Figura 1. El gen de la proteína S de la espiga del virus SARS-CoV-2 se le integra al genoma de un Ad vector, que lo lleva al interior de la célula, donde dirige la producción de la proteína S que entonces se presenta al sistema inmune para generar una respuesta contra la misma. Tomado de la referencia 3.

vacunas experimentales, principalmente contra la malaria. Existe mucha experiencia con el uso de vectores de Ad para terapia genética y para vacunas experimentales, y por muchos años el tipo de Ad que más se ha utilizado como vector ha sido el Ad5. Sin embargo, entre un 50 y un 90% de la población humana, ha sido infectado con el Ad 5 de manera natural y ya tiene anticuerpos neutralizantes contra este tipo de Ad, lo cual podría interferir con la eficacia de los vectores basados en el mismo. Por esa razón, el grupo de Oxford ha estado desarrollando por varios años el vector de AdChimp, para el cual no existe inmunidad preexistente en la población humana. En una prueba en fase 3 realizada en el 2020 con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, en la cual participaron en el Reino Unido, Sudáfrica y Brasil un total de 35.484 voluntarios, recibiendo dos dosis de la vacuna, se encontró que la misma era segura, con una eficacia promedio de 70.4% (4).

Sputnik V

El Centro Nacional de Epidemiología y Microbiología Gamaleya de Moscú desarrolló un esquema de vacunación basado en una primovacunación con un vector basado en el Ad26, seguido por una segunda dosis con un vector basado en el Ad5. Ese esquema se desarrolló para intentar superar la inmunidad natural

que podría haber en la población contra el Ad5, así como también el inducido después de la primovacunación con el vector Ad26. En febrero del 2021 se publicó el análisis interino de una prueba de fase 3 realizada en Rusia donde participaron 21.977 voluntarios, informándose que la vacuna era segura y que tenía una eficacia del 91.6% (5). Sin embargo, este reporte ha sido objeto de numerosas críticas, que no discutiremos en este artículo (6,7). Noticias periódicas recientes (6 mayo 2021) informan que, basados en la efectividad poblacional de la vacunación con tan solo la primera dosis del vector Ad26, conocida como Sputnik V light, se encontró que su eficacia era del 79,4%.

Janssen/Johnson & Johnson (Janssen/J&J)

Otra vacuna basada en el Ad26 ha sido desarrollada por Janssen Vaccines and Prevention, una subsidiaria de Johnson & Johnson. El Ad26 es de muy baja prevalencia entre humanos y por esa razón se desarrolló hace varios años para evadir el problema de inmunidad preexistente para el Ad5, sobre todo en el contexto de vacunas contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8). Recientemente se publicaron los resultados de una fase 3 de la vacuna Ad26.COV2.S de Janssen/J&J, donde 19.630 voluntarios recibieron la vacuna (tan solo una dosis) y 19,691 recibieron un placebo, demostrándose que la vacuna fue segura, con una eficacia del 66,9% (3).

CanSino

Finalmente, La compañía china CanSino desarrolló una vacuna basada en Ad5 como vector. Aunque los resultados sobre la inmunogenicidad de esta vacuna se han reportado (9), todavía no se han publicado resultados de fase 3 sobre su eficacia. Sin embargo, noticias periódicas han señalado eficacias de entre 50 y 65.7% después de una dosis, sugiriendo que la administración de refuerzos será necesaria.

TROMBOSIS ASOCIADAS CON LAS VACUNAS DE OXFORD/ASTRAZENECA Y JANSSEN/J&J

Para el momento que escribimos este artículo (mediados de mayo del 2021), más de 1.500 millones de personas en el mundo han recibido al menos una dosis de alguna de las vacunas contra la COVID-19. Ese número es de 274 millones en los Estados Unidos, donde cerca de 9 millones han recibido la vacuna de Janssen/J&J. En contraste, menos de 4 millones de ciudadanos rusos han recibido la vacuna Sputnik V.

Si bien es cierto que en las pruebas de fase 3, realizadas con decenas de miles de voluntarios, no se detectaron efectos adversos de importancia, era de esperarse que cuando la vacuna se administrara a millones de personas se detectarían efectos secundarios raros, que podrían o no estar asociados con la vacunación. Eso es particularmente cierto si en las poblaciones donde se practica la vacunación en gran escala existen sistemas confiables de detección y monitoreo de efectos adversos a las vacunas.

Es así como a mediados de marzo del 2021, se comenzaron a reportar en el Reino Unido casos de trombosis del seno venoso cerebral y del tracto venoso esplácnico (gastrointestinal), asociados temporalmente a la vacunación con la vacuna de Oxford/AstraZeneca, ocasionando la suspensión temporal del uso de la vacuna en varios países europeos (10). Unos días más tarde, el 12 de abril, el CDC y la FDA de los Estados Unidos emitieron una declaración conjunta anunciando que también habían detectado casos de trombosis del seno venoso cerebral en pacientes recientemente vacunados con la vacuna de Janssen/Johnson & Johnson, lo que llevó a declarar una pausa en la vacunación con esta vacuna en los Estados Unidos (11).

Oxford/AstraZeneca

Para el 1° de abril la Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido (Medicine and Healthcare Regulatory Authority o MHRA), había recibido reportes de 22 casos de trombosis del seno cavernoso cerebral, así como también de otros 8 reportes de trombosis, de un total de

15.8 millones de personas que habían recibido la vacuna.

El 7 de abril la Agencia Europea de Medicamentos declaró que era justificado hacer una pausa en la vacunación con la vacuna de Oxford/AstraZeneca, basado en el reporte de 62 casos de trombosis venosa cerebral, y 24 casos de trombosis esplácnica (12). Esa medida se tomó como una de extrema precaución, para permitir una investigación más completa que permitiera establecer si esos efectos adversos eran causados por la vacunación, o si eran una casualidad que ocurría entre los 25 millones de personas en el Reino Unido que ya habían recibido dicha vacuna. Varios grupos de investigadores europeos se abocaron a estudiar el asunto, llegando a la conclusión que las tromboembolias reportadas son un fenómeno sumamente raro, que ocurren entre los vacunados con una frecuencia que no es superior a la que se observa en la población general no vacunada, sin descartar que la vacunación puede haber sido un factor desencadenante (13,14).

Las agencias regulatorias rápidamente examinaron la situación e hicieron recomendaciones basadas en la evidencia. La Agencia Reguladora de Medicamentos del Reino Unido concluyó el mismo 7 de abril, que la evidencia no sugiere que los coágulos de sangre son causados por la vacuna, comentando que los beneficios de la vacuna exceden por mucho a los posibles efectos adversos (15). Mas aún, la agencia británica declaró en ese momento que la trombosis de los senos cavernosos con trombocitopenia fue reportada en menos de un caso por millón de vacunados en el Reino Unido, y que la asociación con la vacunación no podía ser establecida de manera absoluta.

Para el 23 de abril, la Agencia Europea de Medicamentos reiteraba que los beneficios de la inmunización con la vacuna de Oxford/AstraZeneca exceden por mucho los riesgos potenciales, aunque reconoció que había casos muy raros de coágulos sanguíneos en personas que habían recibido la vacuna. Con esa información, varios países europeos reasumieron el uso de la vacuna de Oxford/AstraZeneca, aunque manteniendo precauciones sobre su uso (16,17). Sin embargo, algunos países con acceso

a una cesta de vacunas diferentes hicieron recomendaciones específicas sobre el uso de la vacuna de Oxford/AstraZeneca en diferentes grupos de riesgo.

Janssen/J & J

Para el 14 de abril, unas dos semanas después de haberse reportado los casos de tromboembolia asociados con la vacuna de Oxford/AstraZeneca, se habían notificado al Sistema de Reportes de Eventos Adversos de Vacunas del CDC de los Estados Unidos (*Vaccine Adverse Event Reporting System*, o VAERS) 6 casos de trombosis de los senos venosos cerebrales con trombocitopenia, de una población total de 6,86 millones de personas vacunadas con dicha vacuna en los Estados Unidos. Hasta el 21 de abril, se habían reportado 12 casos en los Estados Unidos (18). Para finales de abril el número de casos detectados de trombosis con trombocitopenia en una población de 7,98 millones de persona vacunadas con la vacuna de Janssen/J&J en los Estados Unidos, era de 17, con 14 de ellos comprometiendo los senos cavernosos cerebrales (19).

Basado en un análisis de riesgo/beneficio, el comité asesor sobre prácticas de inmunización del CDC de los Estados Unidos (*Advisory Committee on Immunization Practices* o ACIP) recomendó el 30 de abril continuar con la administración de la vacuna de Janssen/J&J, alertando sobre la posibilidad de efectos adversos raros y haciendo recomendaciones para su detección temprana y tratamiento (20). Se ha estimado que el riesgo de morir por la COVID-19 en los Estados Unidos es 40 veces mayor que el riesgo de sufrir efectos adversos graves asociados con la vacuna de Janssen/J&J.

SÍNDROME DE TROMBOSIS CON TROMBOCITOPENIA (STT)

Los casos de trombosis reportados en asociación con la vacunación, tanto con la vacuna de Oxford/AstraZeneca como con la de Janssen/J&J son clínicamente similares, acompañados con trombocitopenia (menos de 150.000 plaquetas por microlitro), por lo que se les ha dado el nombre de “Síndrome de trombosis

con trombocitopenia” o STT (*Thrombosis with thrombocytopenia síndrome, o TTS*).

El análisis inicial de estos casos de STT asociados con vacunas reveló características similares a las de la trombocitopenia grave inducida por heparina, que es una condición protrombótica causada por anticuerpos activadores de las plaquetas que reconocen complejos polianiónicos entre el factor plaquetario 4 (FP4) y la heparina. Esta hipótesis ganó apoyo cuando se demostró que la STT que se desarrolló después de la vacunación con la vacuna de Oxford/AstraZeneca, también era mediada por ese tipo de anticuerpos anti FP4, sin antecedentes de administración de heparina (21). La activación de las plaquetas conduce a una estimulación del sistema de la coagulación, con un reclutamiento de las plaquetas que resultan en complicaciones tromboembólicas, sobre todo en los trayectos venosos del cerebro y del área esplácnica.

La mayoría de los casos ocurren después de una o dos semanas de haber recibido la primera dosis de la vacuna, con una preponderancia en mujeres menores de 60 años. Una información importante es que los casos de trombosis reportados no estaban relacionados con ningún lote en particular de las vacunas.

COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIONES

La detección de casos muy poco frecuentes de STT entre las personas que recibieron las vacunas de Oxford/AstraZeneca en Europa occidental, y de Janssen/J&J en los Estados Unidos, es una demostración de que los sistemas de detección temprana de efectos secundarios de vacunas funcionan en esos países. Así mismo, la decisión de poner en pausa la administración de dichas vacunas, hasta tener una mejor idea de la magnitud del problema, fue una medida responsable. Y la decisión de continuar los programas de vacunación con dichas vacunas, basadas en un análisis de los riesgos/beneficios, fue la más apropiada desde el punto de vista de salud pública.

Una comprobación de lo anteriormente expuesto es un análisis descriptivo sobre el

riesgo trombótico post vacunación reportado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del sistema VigiBase (Banco de datos del Uppsala Monitoring Center, Suecia). Este estudio 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 (22).

Aunque existe evidencia preliminar que sugiere un mecanismo de acción plausible para el STT asociado a vacunas (anticuerpos contra el FP4), todavía hay varios aspectos a dilucidar.

No es claro si un antígeno viral, probablemente del vector Ad, podría ser responsable de la inducción de esos anticuerpos debido a un fenómeno de mimetismo molecular. Aunque diferentes vectores de Ad han sido utilizados para la manufactura de las vacunas Sputnik V y CanSino, hasta ahora no se han reportado casos de STT con esas vacunas. Eso podría ser debido a que el número de vacunas administradas no ha sido lo suficientemente alto para detectar efectos adversos poco frecuentes, o que esas vacunas se han distribuido sobre todo en países que no tienen sistemas tan robustos de vigilancia de efectos secundarios de vacunas, como los mencionados anteriormente. Otra posible explicación es que no todos los Ad, ni las construcciones de los vectores derivados, son similares entre ellos, pudiendo eso hacer una gran diferencia en cuanto al mecanismo para inducir el STT (23). Lo que sí parece ser cierto es que el STT no está asociado a la administración de vacunas basadas en ácido ribonucleico mensajero (ARNm).

La decisión de continuar los programas de vacunación con la vacuna de Oxford/AstraZeneca fue una buena noticia para el mecanismo COVAX, que fue establecido para proporcionar vacunas a los países en vías de desarrollo, ya que Oxford/AstraZeneca es uno de sus mayores proveedores (24,25). Adicionalmente, esta vacuna es la que

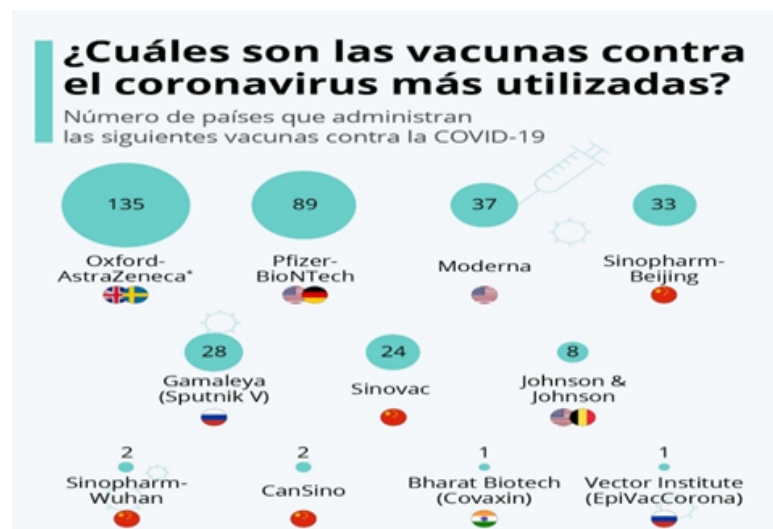


Figura 2. Distribución mundial de vacunas contra la COVID-19, para el 23 de abril del 2021. (<https://es.statista.com/grafico/24196/numero-de-paises-que-administran-las-vacunas-contra-la-covid-19/>)

tiene mayor distribución en el mundo (Figura 2).

Dos ejemplos relevantes del mecanismo COVAX en nuestro continente son Bolivia y Nicaragua. El 21 de marzo Bolivia recibió a través del mecanismo COVAX su primer lote de 228.000 dosis de la vacuna de Oxford/AstraZeneca, en anticipación a 672.000 dosis adicionales de la misma vacuna y de 92.430 dosis de la vacuna de Pfizer/BioNTech (26). Así mismo, el 16 de abril, Nicaragua recibió a través del mecanismo COVAX, su primer lote de 135.000 dosis de la vacuna de Oxford/AstraZeneca, de un total de 432.000 dosis, iniciando así el programa de vacunación en personas mayores de 60 años (27).

Desde hace varios meses Venezuela, a través de la Mesa Técnica Nacional sobre vacunación contra la COVID-19, ha mantenido discusiones con el mecanismo COVAX para traer vacunas al país. La vacuna que se estaba discutiendo era precisamente la de Oxford/AstraZeneca. Sin embargo, el 15 de marzo el gobierno anunció que no autorizaría su uso en Venezuela “debido a su efecto en los pacientes” (28). De acuerdo con todo lo planteado anteriormente, aunque esa podría haber sido una posición razonable para el momento, los eventos posteriores sugieren que la vacuna de Oxford/AstraZeneca debe permanecer como una posibilidad dentro de la canasta de vacunas que se necesitarán para ser

aplicadas de una manera urgente a un estimado de 15 millones de venezolanos (29). De igual manera, según voceros del gobierno, la vacuna de Janssen/J&J, que también ha sido asociada al síndrome de trombosis con trombocitopenia, está entre las opciones posibles para ser aplicada en la población venezolana.

REFERENCIAS

- Esparza J. Vacunas contra la COVID-19: Progresos y expectativas. *Rev Soc Venezolana Microbiol.* 2020; 40: 109-121.
- Pujol FH y Esparza J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acad Ciencias Fís Matemát Natur (Caracas).* 2021; 71:1-10.
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 [published online ahead of print, 2021 Apr 21]. *N Engl J Med.* 2021;10.1056/NEJMoa2101544. doi:10.1056/NEJMoa2101544.
- Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-Cpov2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021; 397:99-111.
- Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; 397:671-181.
- Bucci EM, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. *Lancet.* 2021; doi:10.1016/S0140-6736(21)00899-0
- Logunov DY, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial – Author’s reply. *Lancet.* 2021; doi: 10.1016/S0140-6736(21)00894-1.
- Esparza J. Progress in the development of an adenovirus 26 vector platform for HIV vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013; 12:477-480.
- Zhu FC, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 369:479-488.
- European Medicines Agency. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021; <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- CDC. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. 2021. <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>
- de Simone G, Stranges S, Gentile I. Incidence of cerebral venous thrombosis and COVID-19 vaccination. *Eur Hearth J Card Pharmacot.* 2021; doi: 1093/ehjcvp/pvab036.
- Østergaard SD, et al. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet.* 2021; 397:1414-1415.
- Schultz NH, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *New Engl J Med.* 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2104882
- Merchant HA. CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals. *J Pharm Policy and Practice.* 2021; doi:10.1186/s40545-021-00315-w
- European Medicines Agency. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: benefits and risks in context. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>
- Kupferschmidt K and Vogel G. European countries resume use of AstraZeneca’s COVID-19 vaccine, hoping pause has not dented confidence.2021; <https://www.sciencemag.org/news/2021/03/european-countries-resume-use-astrazenecas-covid-19-vaccine-hoping-pause-has-not-dented>
- See I. et al. US cases of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *J Amer Med Assoc,* doi:10.1001/jama.2021.7517
- Shay DK et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine - United States, March-April 2021. *CDC’s Morbidity and Mortality Weekly Report* 70:680-684.
- MacNeil JR, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccines after reports of thrombosis with thrombocytopenia Syndrome among vaccine recipients – United States, April 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report,* 70:651-656.
- Greinacher A. et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New England Journal of Medicine.* 2021; doi:10.1056/NEJMoa2104840
- Smadja DM et al. 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 .
- Sadoff J, Davis K, Douoguih M. Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination – Response from the manufacturer. *New England J Med.* 2021; doi:10.1056/NEJMc2106075.

24. Eccleston-Turner M, Upton H. International Collaboration to Ensure Equitable Access to Vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX Facility. *Milbank Q.* 2021; doi:10.1111/1468-0009.12503
25. AstraZeneca advances mass global rollout of COVID-19 vaccine through COVAX. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/astrazeneca-advances-mass-global-rollout-of-covid-19-vaccine-through-covax.html>
26. COVAX vaccine roll-out BOLIVIA. gavi.org/covax-vaccine-roll-out/Bolivia. 2021.
27. COVAX vaccine roll-out NICARAGUA. [Gavi.org/covax-vaccine-roll-out/Nicaragua](https://gavi.org/covax-vaccine-roll-out/Nicaragua). 2021
28. Venezuela will not authorise AstraZeneca COVID-19 vaccine due to 'effects on patients', VP says. <https://www.nasdaq.com/articles/venezuela-will-not-authorise-astrazeneca-covid-19-vaccine-due-to-effects-on-patients-vp>
29. Lopez-Loyo ES, Gonzalez MJ, Esparza J. (2021) Venezuela is collapsing without COVID-19 vaccines. *Lancet.* 2021; 397:1806.