

## Vacunación contra SARS-COV-2: efectos secundarios de la vacuna CHADOX1NCOV-19 (AstraZeneca)

Vaccination against SARS-COV-2: side effects of the CHADOX1NCOV-19 vaccine (AstraZeneca)

Vacinação contra SARS-COV-2: efeitos colaterais da vacina CHADOX1NCOV-19 (Astrazeneca)

**Héctor Alexander Leones Sandoval**

Leones\_sandoval\_98@hotmail.com

Universidad Técnica de Ambato- Ambato. Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-8836-3695>

**Carmen Barba Guzmán Variña**

cv.barba@uta.edu.ec

Universidad Técnica de Ambato Ambato. Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9237-295X>

### RESUMEN

El Covid-19 ha impactado al mundo, afectando las diferentes áreas de desarrollo tanto sociales como económicos y ocasionando muertes considerables a todos los estratos sociales. La vacunación masiva ha sido objeto de contramedida para la pandemia, sin embargo, se han presentado múltiples reacciones adversas tras la vacunación que han preocupado a la población en general. Por lo expuesto, se pretende determinar la relación entre los efectos secundarios y factores predisponentes luego de la vacunación contra SARS-CoV-2 usando ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica detallada y minuciosa de los estudios encontrados en PubMed y ScienceDirect, incluyendo un total de 30 estudios. los factores de riesgos más relacionados con desarrollo de efectos adversos a la vacunación fueron las mujeres, personas jóvenes, aquellos bajo tratamiento farmacológicos específicos, sobresaliendo síntomas como dolor en la zona de punción y cefalea, sin embargo, no se determina exactamente la relación específica entre ellos, debido a la falta de estudios dentro del campo de interés.

**Palabras claves:** COVID-19; efectos secundarios; ChAdOx1 nCoV-19; fases clínicas; vector Adenovirus.

### ABSTRACT

Covid-19 has impacted the world, altering different areas of development such as economical and social that caused considerable deaths to all social strata. Mass vaccination has been the object of a countermeasure for the pandemic, however, adverse reactions have occurred after vaccination that have concerned the general population. Therefore, it is intended to determine the relationship between side effects and predisposing factors after vaccination against SARS-CoV-2 using ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). A bibliographic review has been carried out following the PRISMA guidelines of the studies found in PubMed and ScienceDirect, including a total of 16 studies. Through them we can assume that risk factors most related to the development of adverse effects to vaccination were women, young people, those under specific pharmacological treatment, with symptoms such as pain in the puncture area and headache standing out, however, the specific relationship between them, have not come to be clear yet due to lack of studies around the main topic.

**Keywords:** COVID-19; side effects; ChAdOx1 nCoV-19; clinical trials; vector Adenovirus.

### RESUMO

A Covid-19 tem impactado o mundo, afetando as diferentes áreas do desenvolvimento, tanto social quanto econômico, e causando consideráveis mortes a todos os estratos sociais. A vacinação em massa tem sido objeto de uma contramedida para a pandemia, no entanto, várias reações adversas ocorreram após a vacinação que preocuparam a população em geral. Portanto, pretende-se determinar a relação entre efeitos colaterais e fatores predisponentes após a vacinação contra SARS-CoV-2 usando ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Foi realizada uma revisão bibliográfica detalhada e completa dos estudos encontrados no PubMed e ScienceDirect, incluindo um total de 30 estudos. os fatores de risco mais relacionados ao desenvolvimento de efeitos adversos à vacinação foram mulheres, jovens, aqueles em tratamento farmacológico específico, destacando-se sintomas como dor no local da punção e cefaleia, porém, a relação específica entre eles, devido à falta de estudos na área de interesse.

**Palavras-chave:** COVID-19; efeitos secundários; ChAdOx1 nCoV-19; fases clínicas; Vetor de adenovírus.

## 1. INTRODUCCIÓN

Efectos secundarios derivados de la inmunización masiva antes la pandemia de SARS-CoV-2 han sido reportados a nivel mundial, en diferentes grupos poblacionales según sea el caso del tipo de vacuna administrado, como lo es la ChAdOx1 nCoV-19 o Astrazeneca; se han observado desde efectos adversos típico como cefaleas, dolor al sitio de inyección, hasta efectos adversos raros o infrecuentes, como los episodios trombóticos, afectando en un porcentaje considerable a mujeres en edad fértil, o aquellas con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otras. Razón por la cual resulta importante relacionar estas reacciones con factores o desencadenantes mediante la sintetización de evidencia disponible basada en estos efectos secundarios, y los factores predisponentes tras la vacunación contra SARS-CoV-2 usando ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca).

Pretendiendo, de esta manera relacionar los principios de elaboración de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, con los efectos secundarios post vacunación disponibles dentro de la población europea adulta hasta el tiempo de septiembre de 2021, así como ofrecer una comparación crítica de los mismo efectos secundarios reportados post vacunación tanto en ensayos clínicos como en campañas de vacunación masiva.

## 2 FUNDAMENTO TEÓRICO

El SARS-CoV-2 síndrome respiratorio agudo severo, agente causal de la actual pandemia por coronavirus (COVID19), (AlBahrani et al., 2020) su impacto a nivel económico y social, <sup>(2)</sup> han alterado la normalidad a la que el mundo ha estado habituada (AlBahrani et al., 2021; K. Philbey et al., 2020; Jęskowiak et al., 2021) buscándose la colaboración de la comunidad científica para resolver el problema actual, siendo la prioridad más evidente, desarrollar vacunas efectivas contra el causante de esta enfermedad COVID 19 (Riad, Pokorná, Mekhemar, et al., 2021) Las vacunas actuales tales como la “ChAdOx1 nCoV-19 vaccine” es una de las vacunas desarrolladas con vectores con una eficacia de 70,4% (Riad, Pokorná, Mekhemar, et al., 2021)(Menni et al., 2021), el cual permite finalmente llevar los genes para síntesis de la proteína espiga del coronavirus, desarrollando una respuesta inmunitaria (Aladdin & Shirah, 2020; Menni et al., 2021; Novak et al., 2021) sin embargo, han surgido complicaciones desde reacciones de hipersensibilidad hasta efectos trombóticos, posiblemente resultado de interacciones inmunológicas contra los receptores PF4 plaquetarios, (Doux fils et al., 2020; K. Philbey et al., 2020; Sørvoll et al., 2021) a pesar de su aceptabilidad y efectividad en estudios de fase tres de la vacuna (Göbel et al., 2021; Jęskowiak et al., 2021; K. Philbey et al., 2020; Menni et al., 2021) se sabe que ha conllevado a suspensiones regulatorias de 2 semanas en países como Austria y Dinamarca por complicaciones de tipo trombóticas a los 10 días de vacunación (Mahase, 2021), los efectos adversos observados durante el proceso de vacunación masiva, demostraron que existen varios factores que deben ser tomados en cuenta a pesar de la efectividad demostrada en fases II-III de la vacuna, tales como en mujeres entre 18-45 años, las que consumen contraceptivos orales, pacientes con trombocitopenia al momento de la vacuna, debido a que, a pesar de desconocer la causa exacta, se han reportado 19 casos de trombosis con trombocitopenia, tras la vacunación masiva de aproximadamente 7,2 millones de personas en un lapso de 2 a 24 días post vacunación (Doux fils et al., 2020), por tal motivo esta revisión bibliográfica pretende sintetizar la evidencia disponible acerca de los efectos secundarios y factores predisponentes luego de la vacunación contra SARS-CoV-2 usando ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca).

## 3 PROCEDIMIENTOS METODOLOGICOS

Se realizará una revisión bibliográfica y un análisis de la discusión acerca de los efectos secundarios enmarcados en la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19, contra el SARS-CoV-2, la misma que se detalla su elaboración en sus diferentes fases.

Las búsquedas iniciales realizadas en el mes de agosto de 2021 se plasmaron en combinación de términos “covid 19 vaccine” y “adverse effects” en bases de datos relevantes previamente seleccionadas como PubMed, Scopus, Science Direct, The Cochranre y, SciELO. Posterior a ello se amplió la búsqueda, en combinación según era necesario, de los términos “adenovirus-vectored Covid-19 vaccine” y “effectiveness” “side-effects” “reactogenicity” “clinical trials” obteniendo una considerable cantidad de publicaciones, varios de estos repetidos o sin la suficiente relevancia de información para el estudio, revelando de manera general como se han conducido estas publicaciones.

Los resultados obtenidos de las fuentes de datos The Cochranre y Scopus fueron los menos presentes, además no demostraba incluir artículos que no hayan estado ya en las otras bases de datos, se decidió su eliminación de la búsqueda.

### 3.1 Búsqueda sistemática

La búsqueda sistemática realizada en el mismo mes de agosto de 2021, en las fuentes de datos mencionadas, bajo la combinación de los siguientes términos se aproximaron los mejores resultados a escoger, fue la siguiente: (((((adenovirus-vectored Covid-19 vaccine) OR (covid 19 vaccine)) AND (effectiveness)) OR (clinical trials)) OR (reactogenicity)) OR (side-effects) de los cuales se obtuvieron 153 829 artículos en Pubmed y 220,380 de Science Direct, previo a realizar la selección de los mismos se determinaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión

### 3.2 Criterios de inclusión

Escritos que abarquen la relación inmunológica de los efectos adversos de la vacuna.

- Que utilicen muestras considerablemente amplias para la determinación de factores de riesgo.
- Que describan efectos adversos dentro del aspecto demográfico.
- Que se estudien los efectos adversos de la vacunación en comparación con la vacuna BNT162b2.
- Que abarquen casos inusuales de complicaciones post vacunación.
- Que hayan sido publicados hasta el mes de agosto del 2021.
- Textos completos con acceso de manera virtual.
- Pacientes que hayan sido vacunados por lo menos 1 vez hasta agosto de 2021.

### 3.3 Criterios de exclusión

- Estudios que no se refieran a los efectos adversos de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 en relación con factores inmunológicos.
- Estudios centrados principalmente en la eficacia de inmunidad.
- Estudios que no demuestren una comparación de los efectos adverso de las vacunas frente a las pruebas clínicas iniciales.
- Estudios publicados posteriores al mes de agosto del 2021.
- Estudios que no cuenten con una muestra considerable.

- Artículos que estudien los efectos adversos post vacunación en otros contextos no inmunológicos o demográficos.

Bajo los criterios mencionados y según la revisión de los títulos se consideraron pertinentes 120 artículos, tras eliminación de duplicados en ambas fuentes de datos, se continuó con la lectura de los resúmenes, de modo que se descartaron 37, debido a que se centraban en contextos más situacionales de eficacia que en los efectos adversos, por no tratarse de estudios dentro del tiempo seleccionado (n=8), por salirse del contexto epidemiológico para la discusión dentro de un enfoque más farmacológico (n=29).

Finalmente 30 artículos cumplieron con los criterios de selección e inclusión, todos ellos estaban centrados en los efectos adversos dentro de un contexto inmunológico y demográfico dentro de los cuales se determinaban factores de riesgos posibles, y teorizando las relaciones entre estos y los efectos adversos de la vacuna, todos contaban con una muestra considerable, dentro de la mayoría de estudios, estos tenían en común dentro de su metodología, encuestas basadas en las pruebas clínicas fases I-II de las vacunas “ChAdOx1 nCoV-19” y “BNT162b2” o a su vez, aplicaciones digitales para el registro de las mismas. De modo que finalmente se incluyeron los 30 artículos para la revisión bibliográfica, todos ellos publicados dentro del año 2021 hasta el mes de agosto, y que se encuentran en lengua inglesa y española.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados breves de los estudios seleccionados demuestran que, la mayoría se aproximan a señalar los efectos adversos observados tras la vacunación, usando “ChAdOx1 nCoV-19”, independientemente de las dosis, y además, desconociendo de manera completa el mecanismo por el cual se produce, los episodios trombóticos acompañados con trombocitopenia, son de lejos, la reacciones más graves a suscitarse dentro de la población general, estarían implicados ciertos factores como el sexo femenino en mayor proporción.

Sørvoll IH et al. dentro de su estudio observacional orientado a la investigación de la búsqueda de posibles relaciones entre la trombocitopenia y los anticuerpos antiPF4, en pacientes vacunados con “ChAdOx1 nCoV-19”, y tras varios reportes de casos tipo trombótico a lo largo de Europa, el equipo científico había observado que, no se conocía de los anticuerpos antiPF4 en las pruebas clínicas de las vacunas, no se habían realizado antes pruebas con anticuerpos anti plaquetarios en ninguna de las fases de prueba, encontraron de esta manera que, la presentación clínica de estos casos guardaba similitudes con la trombocitopenia inducida por heparina, sin la necesidad de la heparina como un desencadenante, por lo que se conduce un estudio de screening para anticuerpos PF4 por medio de inmunoensayos, bajo la teorización de que la vacunación y sus componentes, causan una respuesta inflamatoria que a su vez desencadena la producción de anticuerpos contra las plaquetas, demostrando en este estudio y en la población analizada, que existía una baja prevalencia de trombocitopenia en los individuos vacunados, además de que los efectos secundarios registrados fueron similares a las pruebas clínicas.(Sørvoll et al., 2021)

Casucci G et al. bajo la preocupación de las suspensiones de la vacuna AstraZeneca dentro del mes de Marzo de 2021 en varios países europeos (Mahase, 2021; Wise, 2021) presentaron un caso particular de una mujer de 52 años que desarrollo coagulación intravascular diseminada, posterior a la aplicación de la vacuna, La paciente se recupera bajo tratamiento farmacológico basado en enoxaparina y dexametasona. Bajo la misma línea de fundamentos inmunológicos, dentro del caso reportado, señalan la posible interacción del vector a base del Adenovirus de chimpancé defectuoso replicativo y recombinante, utilizado para la vacunación contra el COVID, la vacuna el cual está basado AstraZeneca, de esta manera reúnen la teorización de que el vector de la vacuna podría inducir un síndrome tipo coagulación intravascular diseminada (CID), ya que señalan que la superficie antigénica del adenovirus de chimpancé puede influenciar la respuesta inmune del vector a una reacción anormal de inmunización, induciendo un estado pro coagulativo y subsecuente CID,

dado la falta de exposición previa del adenovirus específico, con posterior unión del virus a las plaquetas, activándolas y desarrollando trombosis por agregación. (Casucci & Acanfora, 2021)

La implicación del vector usado dentro de la vacunación también fue estudiado por Novak N et al donde tras varios casos de trombosis post vacunación en diferentes países europeos, plantea diferentes hipótesis acerca de los efectos adversos en torno a la composición de las vacunas, ya sea ésta a base de ARN o ADN, como son el caso de las vacunas Janssen y AstraZeneca (Novak et al., 2021). Para tal suceso, se llevaron a cabo estudios en Dinamarca y Noruega donde se evaluaron los efectos trombóticos posterior a la vacuna en la población general, especulando que los anticuerpos antiPF4 pueden corresponder a anticuerpos desencadenados por la propia vacuna o inducidos por inflamación de la misma, dando una reacción cruzada entre los anticuerpos antiPF4 y las plaquetas, además se hipotetiza que, los componentes de la vacuna, de una manera libre puede formar diferentes complejos con los receptores PF4, induciendo anticuerpos antiPF4, como se ha observado en ratas. Douxfils J et al dentro de sus varias hipótesis planteadas, expresan posibles factores de riesgo que pueden interactuar con los receptores PF4 como lo es, el estado de covid del paciente, se observa entonces el planteamiento de que los anticuerpos por si solos son insuficientes para la activación plaquetaria, de modo que, algún factor dentro del suero de los pacientes covid, inhibe la activación plaquetaria inducida por anticuerpos antiPF4, a su vez expone también la posibilidad de interacción entre otros componente como los proteoglicanos polianiones Sindecan y Endocan liberados en lesión tisular, y que podrían formar complejos con PF4 y simular a los anticuerpos antiPF4 desencadenando un síndrome similar a la trombosis inducida por heparina. (Douxfils et al., 2020)

Por otra parte, Jeskowiak I et al, enfoca su estudio, en la incidencia y severidad de los efectos adversos de la vacunación, usando sujetos del grupo cero que incluye a personal de la salud, observando dentro de lo referente a factores de riesgo relacionados en la incidencia o severidad de efectos secundarios, demostraron que, las personas que tuvieron anteriormente COVID 19, padecieron mayores síntomas tras la primera dosis de la vacuna, mientras los que se mantuvieron sanos hasta la vacunación, presentaron mayores síntomas tras la segunda dosis de vacunación, dentro de los resultados, el 95% no desarrollaron efectos secundarios tras la vacunación, se reportó además un caso de pérdida de embarazo, según este estudio, tras el uso de la vacuna Pfizer, la falta de reporte de reacciones adversas dentro de lo observado en la interpretación de resultados, por medio del sistema de reacciones adversas del país de estudio, motivan a la mayor recolección por diferentes medios de datos epidemiológicos para reflejar porcentajes más acertados, sin embargo, concluye con efectos adversos más comunes al dolor en el sitio de inyección (78%), dolor del miembro superior (46%), fatiga (30%). (Jęśkowiak et al., 2021)

Resultados similares fueron expresados según Menni C et al, observó dentro de su estudio la efectividad del 52% tras la primera dosificación a los 12 días, y del 95% en la segunda dosis a las 3-4 semanas de la aplicación (Menni et al., 2021), tras recolección de datos de efectos adversos, observó de la misma manera que en el estudio previo, efectos secundarios más frecuentes eran los mismo, salvo por la excepción de la cefalea como reacción adversa sistémica, que fue incluido dentro de sus resultados con un porcentaje de frecuencia del 25,4 %, dentro de las primeras 24 horas post vacunación, durando aproximadamente 1 a 10 días, analizando así, tales efectos adversos con las pruebas clínicas de la vacuna “ChAdOx1 nCoV-19”, siendo estos menos comunes de lo esperado en la población general, con un porcentaje de efectos adversos sistémicos de 33,7% y 88% respectivamente, destaca además como factor de severidad, el haber estado infectado previamente por COVID 19. Datos similares fueron reportados, según Riad A et al, los efectos adversos sistémicos más frecuentes, fueron los mismos reportados en estudios previos, además de ello, se incluye la duración de los mismo desde el primer día de inicio (45,1%) hasta 1 mes posterior (1,4%), más allá, de los efectos adversos locales, donde se hace énfasis a los de tipo oral, mención dada debido a que poca literatura revisada hace referencia a los mismos, se destacan factores de riesgo relacionados con la severidad de determinado efecto adverso como los más comunes, dolor

en la zona de inyección fue más frecuente en jóvenes, diabéticos en tratamiento; para la fatiga fueron jóvenes, y aquellos que consumen medicamentos para el control del colesterol; para la cefalea, fueron mujeres jóvenes, que consumían antihistamínicos (Riad, Pokorná, Attia, et al., 2021). Göbel CH et al, en su estudio hizo hincapié en la misma sintomatología de cefalea, con una profundidad un poco mayor, observando de tal manera que, como efecto adverso fue padecido en aproximadamente 57,5%, la mayoría de los casos leves con 37,6% de incidencia en el sexo femenino y el 84,7% de los dolores fueron localizados en zona frontal siendo de tipo bilateral, en un porcentaje del 40%. (Göbel et al., 2021)

En base a la reactogenicidad, AlBahrani S et al, dentro del programa de vacunación de grupos vulnerables conducido en Arabia Saudita, por medio de cuestionarios a través de llamada telefónica, observaron que demográficamente, los hombres padecían más severidad de síntomas que las mujeres, los síntomas eran los mismo descritos en estudios previos, dolor en sitio de inyección, añadiéndose, la fiebre, y el rash cutáneo, sin embargo, se constató la comparación de la reactogenicidad de las fases clínicas de la vacuna AstraZeneca, haciendo la relación entre uno de los síntomas comunes, el dolor en zona de inyección que en pruebas clínicas fue de 48,6%, en este estudio se demostró un porcentaje menor, 30,5%, haciendo relación importante a la reactogenicidad por el sexo y la edad, habiendo menor reacciones en edades de 45-54 años, en comparación con los jóvenes. Riad A et al <sup>(5)</sup>, siguiendo las mismas caracterizaciones en los efectos adversos, la reactogenicidad y la severidad de los mismos, observó que según la edad en menores de 35 años, el efecto adverso más común siempre era el dolor en sitio de inyección con un 72,8%, sin embargo, difiere en aspectos demográficos, ya que menciona ciertos aspectos de mayor riesgo para desarrollo de efectos secundarios locales, como el sexo femenino, menores a 50 años, y en pacientes previamente infectados por COVID 19, conjunto con estudios previos, confirmaron que el efecto sistémico más frecuente seguía siendo la cefalea, pero en menor incidencia a las pruebas clínicas de la vacuna en sí misma. ( AlBahrani et al. , 2020)

Philbeya K et al orientaron sus estudios en base a grupos específicos buscando de la misma manera efectos secundarios prevalentes, o la incidencia e impacto de los mismos, dentro del primero en base a pacientes con esclerosis múltiple, como sustento de que el tratamiento de inmunoterapia de la patología misma, que los pone en mayor riesgo, revelando que aquellos pacientes, presentaban efectos secundarios similares a la población general, salvo un caso donde se observó sintomatología neurológica (Allen-Philbeya et al., 2020), característica tomada en relevancia para Aladdin Y et al, quien exponía un 30% de sintomatología neurológica relacionada a la vacunación contra el COVID 19, resaltando un caso de convulsiones tónico clónicas generalizadas post vacunación, orientando la posible causa a ser secundaria a isquemias o shocks hemorrágicos que nuevamente, vuelve a relación con las alteraciones trombóticas (Aladdin & Shirah, 2020), que no han sido anteriormente citadas en la literatura, Murphy J et al, en torno al parámetro neurológico, mediante su estudio comprobó que el rechazo de la vacunación misma es proporcionado por la falta de investigación respecto a las vacunas, dado que en varias ocasiones se habían reportado suspensiones temporales de la vacunación, (Mahase, 2021; Murphy et al., 2021; Wise, 2021), lo cual reflejaba el rechazo relacionado por la falta de confianza tanto hacia los científicos que se encuentran desarrollando las vacunas y las medidas referidas anteriormente para la contención de la enfermedad más la pobre explicación de los efectos adversos referentes a las complicaciones trombóticas, revelando porcentajes de duda desde el 29% a rechazo total del 9% de la población de estudio.

Dentro de los primeras estudios se observa, la relación directa entre padecimientos previos de infección por COVID 19, y la incidencia de efectos secundarios más severos, que aquellos que no se habían contagiado, sin embargo, esto radicaba en la dosis, en este caso de la vacuna “ChAdOx1 nCoV-19” (Folegatti et al., 2020) se observó que sí existe un aumento de severidad de efectos secundarios, dentro de la primera dosis, mientras que en aquellos que no habían sido infectados, presentaban cierta similitud, sin embargo, esta sucedía tras la segunda dosis de

vacunación, sobre todo en aquellos con tiempo de intervalos cortos entre primera y segunda dosis (Flaxman et al., 2021; Parry, Bruton, et al., 2021) lo cual puede ser hipotetizado como Dourfils J et al, estableció que, la infección por COVID 19, afecta a las plaquetas por vías mediadas por integrinas, además de que en casos severos de COVID 19, La IgG, puede inducir a las plaquetas a un estado procoagulante, aumentando el riesgo trombótico (Greinacher et al., 2021) entendiendo de esta manera que aquellos pacientes que han padecido de COVID 19, se encuentran inmunológicamente susceptibles al desarrollo de efectos secundarios graves, tales como las complicaciones trombóticas a nivel de senos venosos cerebrales, (Haimeí, 2021) casos de la misma índole que fueron reportados a nivel de Europa de manera sustancial, llevó a diferentes suspensiones regulatorias durante varios días en países como Noruega, Italia, Austria, entre otros. Sørvoll IH et al, en busca de una explicación o relación de estos casos y la vacunación, determinó mediante inmunoensayos, particularidades dentro de estos casos, resaltando entre ellos la relación de los anticuerpo antiPF4 y la trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna, (Flaxman et al., 2021; Kircheis, 2021; Scully et al., 2021) en la cual no se llegó a concluir la relación esperada, debido a que los resultados demostraron que del grupo de estudio (n=492) solo 6 pacientes presentaron títulos altos de anticuerpos antiPF4, además concluye que tales pacientes, desarrollaron síntomas similares al resto del grupo que tenía ensayos negativos para los mismos anticuerpos, pero además de ello, Novak N et al, tras el estudio de casos similares de episodios trombóticos, había indicado que el componente de ADN de la vacuna, en una forma libre, puede formar diferentes complejos con los receptores PF4, que al unirse induce la producción de anticuerpos antiPF4 (Kircheis, 2021; Scully et al., 2021), como se había observado en ratas, sin embargo, apunta a que se debe dilucidar el componente que los une a los casos trombóticos.

De la misma manera y en busca de similares explicaciones, Casucci G et al había sugerido una hipótesis similar a la anterior, en relación al vector de la vacuna, el cual es un adenovirus, que puede potencialmente inducir estados pro-coagulativos, (Kircheis, 2021; Scully et al., 2021) debido a la unión del vector con las plaquetas, con su consiguiente activación y subsecuentes coagulaciones intravasculares diseminadas, debido a la falta de exposición previa al adenovirus (Kircheis, 2021) cierta relación se explica, a que dentro de diferentes estudios de superficies antigénicas, los adenovirus de chimpancé, mismo usado dentro de la vacuna AstraZeneca (Kim et al., 2021), puede influir en la respuesta inmune del vector, hacia una reacción anormal de inmunización.

Como se ha podido recabar, la evidencia sugiere que, existe una relación directa entre los componentes de la vacuna y, el desarrollo de efectos secundarios, al simular síndromes trombóticos, como la coagulación intravascular diseminada o trombocitopenia trombótica inducida por heparina, por una serie de mediadores y reacciones inmunológicas no explicadas totalmente, sin embargo, dentro de las más aceptadas esta la relación entre los componentes de la vacuna con la producción de anticuerpos antiPF4 desarrollando complicaciones trombóticas (Greinacher et al., 2021; Haimeí, 2021; Novak et al., 2021; Sørvoll et al., 2021) Jeskowiak et al, por otro lado resalta nuevamente, la severidad de los efectos secundarios de aquellos que tuvieron COVID 19 fueron más severos tras la primera dosis (Schmidt et al., 2021) de vacunación que, aquellos pacientes que no lo han padecido, explicando que era por la debilidad inmunológica dependiente de anticuerpos, sin embargo concluye igualmente que estos pacientes desarrollaron mayores efectos durante la segunda dosis de la vacuna, incluido a ello, características más específicas relacionadas a los efectos secundarios y, los grupos etarios, que curiosamente presentaron mayor prevalencia de efectos secundarios generales en la población menor a 43 años, a su vez el mismo grupo tenía una relación mayor de efectos secundarios locales, específicamente los de tipo oral, así como complicaciones en la piel, lo cual demuestra que pacientes de edades mayores a 43 años, suelen presentar menos reacciones secundarias, por lo que nos motiva a pensar en factores de riesgo relacionados a esta prevalencia (Voysey et al., 2021), tal es así que, Riad A et al, había observado en sus estudios, pacientes con dolor en zona de inyección eran más común en jóvenes, cabe señalar que aquellos que experimentaron fatiga, estuvieron relacionados con sujetos que eran jóvenes y que consumían medicamentos para el colesterol elevada (Banerji et al., 2021). Expresando de esta manera una

amplia gama de factores relacionados tanto de manera general, así como específica a padecer determinados efectos secundarios (Jeřkowiak et al., 2021; Riad, Pokorná, Attia, et al., 2021).

Otros factores implicados en los efectos secundarios de la vacunación se determinaron según Riad A et al, y Murphy J et al, quienes concluyeron que aquellos con mayor riesgo de estos eran las mujeres, pacientes menores de 50 años, y aquellos con infección previa de COVID 19, lo cual apunta a las mismas conclusiones que tuvieron estudios previos, incluyendo además de ello, el género femenino, así como, efectos secundarios sistémicos, resaltando la cefalea (Banerji et al., 2021; Lee et al., 2021). Göbel CH et al, basado en las mismas observaciones, había determinado dentro de este efecto secundario en particular que, los inmunizados refirieron haber padecido al menos el 57,5% de los cuales 37,6% experimentó una intensidad leve, un 17,6% moderada y el 2,4% restante experimentó una intensidad severa. Además, el sexo juega un papel fundamental puesto que la mayor parte de los pacientes afectados son de sexo femenino representado en un 84,7% y el 15,2% eran de sexo masculino.

De estos pacientes se reportó aproximadamente un 35,5% de antecedentes de enfermedades cardiacas, demostrando una mayor incidencia en general dentro del sexo femenino, además de relacionar ciertas comorbilidades como las afecciones cardiacas (Aladdin & Shirah, 2020; Göbel et al., 2021; Menni et al., 2021; Riad, Pokorná, Mekhemar, et al., 2021), consumo de medicamentos como corticoides (Yang et al., 2021) o patologías menos frecuentes como la esclerosis múltiple, donde por manejo de estudios Allen-Philbey K et al, habían demostrado que los efectos secundarios fueron similares a la población general, otras complicaciones como aquellas de tipo neurológica, que Aladdin Y et al, determinaron en una prevalencia del 30% en hospitalizados, establecen ciertas relaciones causales como shocks hemorrágicos, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, desencadenan reacciones inmunológica mediante complejos que reaccionan entre los anticuerpos antiPF4, (Aladdin & Shirah, 2020; Jeřkowiak et al., 2021) produciendo finalmente trombos, en este caso, a nivel cerebral, finalmente provocando síntomas neurológicos, desde parestesias a convulsiones, sin embargo, vista la florida cantidad de efectos adversos y posibles relaciones con factores de riesgos determinados, desde comorbilidades a estados inmunológicos, la reactividad juega un papel importante dentro del padecimiento de los mismos de modo que los resultados expuestos varían según el lugar de estudio (Kim et al., 2021; Liu et al., 2021), dado que en contraposición de los mismos, AlBahrani S et al, expone que el sexo más frecuente de efectos secundarios fue el masculino, esta conclusión puede ser explicada debido a la manera en la que fue determinada el grupo de evaluación, dentro del cual la mayoría de participantes eran hombres.

## 5. CONCLUSIÓN

Tras analizar los resultados, se puede aclarar que los efectos adversos tras la vacunación independiente de la dosis administrada difieren de manera variada en base a los antecedentes patológicos personales de los vacunados. 3 estudios en esta línea (Haimei, 2021; Jeřkowiak et al., 2021; Novak et al., 2021), revelan ciertos efectos comunes ante la población general como el dolor en la zona de punción, cefalea, así como las lesiones orales que no se habían sido destacadas en revisiones previas, siendo estas un ejemplo de la clase de limitaciones presentes en el estudio expuesto, dado las diversas condiciones de la población estudiada, no se pueden abarcar cada una de las mismas, de tal modo los resultados apreciados son generalizados según las reacciones adversas más comunes de la población, dicha situación aparentemente normal puede intencionalmente excluir situaciones que llamarían la atención como objetivo de estudio para posteriores investigaciones, dado que diferentes factores poblacionales interactúan con factores de riesgo en salud revelan diferentes resultados a los expuestos previamente. diferentes efectos en grupos como pacientes bajo tratamientos específicos, esto puede plantear la duda de relación de estas nuevas condiciones con otros componentes específicos de la vacunación.

Bajo esta premisa se pueden orientar diferentes estudios enfocados a las causas específicas que desencadenan reacciones determinadas en un grupo selecto de población, tales casos posibles ayudarían a orientar el estudio de comorbilidades específicas a su vez, reaccionando con los

elementos y componentes de la vacuna en estudio, abriendo un posible camino que permita explicar a nivel inmunológico la respuesta de la vacuna frente a variables de estudio específicas, ya que mediante este estudio se aporta la mención a la falta de estudios en relación a componente inmunitarios y su interacción con los componentes parte del vector usado en las vacunas contra el COVID-19, impulsando el mejor estudio y calidad de los futuros medios de inmunización masiva en contextos similares a los expuestos al estudio.

Para terminar, varios de los artículos revisados exponen múltiples teorías en base a la composición del principio de vacunación, los vectores ARN, que interactúan con receptores plaquetarios específicos. Se debe mencionar las limitaciones presentes, en primer punto la especificidad dirigida a esta condición y su estudio demandan técnicas de inmunoensayos específicas y de alto costo, haciendo que, hasta el día de hoy no existan demasiados estudios, y que estos, contengan poblaciones limitadas que reflejan una duda en fiabilidad y validez de conclusiones.

## REFERENCIAS

- Aladdin, Y., & Shirah, B. (2020). *New-onset refractory status epilepticus following the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. January.*
- Ap-, S., & Appendix, S. (n.d.). *Correlation No Correlation between Anti-PF4 and Anti – SARS-CoV-2 Antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination.* 1–3.
- Banerji, A., Wickner, P. G., Saff, R., Stone, C. A., Robinson, L. B., Long, A. A., Wolfson, A. R., Williams, P., Khan, D. A., Phillips, E., & Blumenthal, K. G. (2021). mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(4), 1423–1437. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047>
- Casucci, G., & Acanfora, D. (2021). Dic-like syndrome following administration of chadox1 ncov-19 vaccination. *Viruses*, 13(6), 1–6. <https://doi.org/10.3390/v13061046>
- Douxflis, J., Favresse, J., Dogn, J., Susen, S., Cordonnier, C., Gosselin, R., & Si, P. (2020). *Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. January.*
- Flaxman, A., Marchevsky, N. G., Jenkin, D., Aboagye, J., Aley, P. K., Angus, B., Belij-Rammerstorfer, S., Bibi, S., Bittaye, M., Cappuccini, F., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., Davies, S., Dejnirattisai, W., Dold, C., Ewer, K. J., Folegatti, P. M., Fowler, J., Hill, A. V. S., ... Yao, A. (2021). Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *The Lancet*, 398(10304), 981–990. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01699-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01699-8)
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10249), 467–478. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Göbel, C. H., Heinze, A., Karstedt, S., Morscheck, M., Tashiro, L., Cirkel, A., Hamid, Q., Halwani, R., Temsah, M. H., Ziemann, M., Görg, S., Münte, T., & Göbel, H. (2021). Headache Attributed to Vaccination Against COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) with the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine: A Multicenter Observational Cohort Study. *Pain and Therapy*, 10(2), 1309–1330. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00296-3>
- Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T. E., Weisser, K., Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384(22), 2092–2101. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840>
- Haime, M. A. (2021). Concern About the Adverse Effects of Thrombocytopenia and Thrombosis After Adenovirus-Vectored COVID-19 Vaccination. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27. <https://doi.org/10.1177/10760296211040110>
- Jęskowiak, I., Wiatrak, B., Grosman-Dziewiszek, P., & Szeląg, A. (2021). The incidence and severity of post-vaccination reactions after vaccination against covid-19. *Vaccines*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/vaccines9050502>
- K. Allen-Philbey, A. Stennetta, T. Begumb, A.C. Johnson, R. Dobson, G. Giovannonia, S. Gnanapavana, M. Martaa, I. Smetsa, B.P. Turnera, D. Bakera, J. Mathewsd, K. S. (2020). *Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis. January, 4.*
- Kim, J. H., Marks, F., & Clemens, J. D. (2021). Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nature Medicine*,

27(2), 205–211. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01230-y>

- Kircheis, R. (2021). Coagulopathies after vaccination against sars-cov-2 may be derived from a combined effect of sars-cov-2 spike protein and adenovirus vector-triggered signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19). <https://doi.org/10.3390/ijms221910791>
- Lee, S. W., Moon, J., Lee, S., Lee, H., & Moon, S. (2021). *Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein RBD Antibody Levels After Receiving a Second Dose of ChAdOx1 nCoV-19 ( AZD1222 ) Vaccine in Healthcare Workers : Lack of Association With Age , Sex , Obesity , and Adverse Reactions Characteristics of the Subjects*. 12(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779212>
- Liu, X., Shaw, R. H., Stuart, A. S. V., Greenland, M., Aley, P. K., Andrews, N. J., Cameron, J. C., Charlton, S., Clutterbuck, E. A., Collins, A. M., Dinesh, T., England, A., Faust, S. N., Ferreira, D. M., Finn, A., Green, C. A., Hallis, B., Heath, P. T., Hill, H., ... Allen, L. (2021). Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*, 398(10303), 856–869. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01694-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01694-9)
- Mahase, E. (2021). Covid-19: AstraZeneca vaccine is not linked to increased risk of blood clots, finds European Medicine Agency. *The BMJ*, 372(March), 19–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.n774>
- Menni, C., Klaser, K., May, A., Polidori, L., Capdevila, J., Louca, P., Sudre, C. H., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Merino, J., Hu, C., Selvachandran, S., Antonelli, M., Murray, B., Canas, L. S., Molteni, E., Graham, M. S., Modat, M., Joshi, A. D., ... Spector, T. D. (2021). 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. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(7), 939–949. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00224-3)
- Murphy, J., Vallières, F., Bentall, R. P., Shevlin, M., McBride, O., Hartman, T. K., McKay, R., Bennett, K., Mason, L., Gibson-Miller, J., Levita, L., Martinez, A. P., Stocks, T. V. A., Karatzias, T., & Hyland, P. (2021). Psychological characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy and resistance in Ireland and the United Kingdom. *Nature Communications*, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20226-9>
- Novak, N., Tordesillas, L., & Cabanillas, B. (2021). Adverse rare events to vaccines for COVID-19: From hypersensitivity reactions to thrombosis and thrombocytopenia. *International Reviews of Immunology*, December 2020, 1–10. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1939696>
- Parry, H., Bruton, R., Tut, G., Ali, M., Stephens, C., Greenwood, D., Faustini, S., Hughes, S., Huissoon, A., Meade, R., Brown, K., Amirthalingam, G., Otter, A., Hallis, B., Richter, A., Zuo, J., & Moss, P. (2021). Immunogenicity of single vaccination with BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 at 5–6 weeks post vaccine in participants aged 80 years or older: an exploratory analysis. *The Lancet Healthy Longevity*, 2(9), e554–e560. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(21\)00169-0](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00169-0)
- Riad, A., Pokorná, A., Attia, S., Klugarová, J., Koščík, M., & Klugar, M. (2021). Prevalence of covid-19 vaccine side effects among healthcare workers in the Czech Republic. *Journal of Clinical Medicine*, 10(7), 1–18. <https://doi.org/10.3390/jcm10071428>
- Riad, A., Pokorná, A., Mekhemar, M., Conrad, J., Klugarová, J., Koščík, M., Klugar, M., & Attia, S. (2021). Safety of chadox1 nCoV-19 vaccine: Independent evidence from two eu states. *Vaccines*, 9(6), 1–12. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060673>
- Salma AlBahrani , Ali AlBarraK , Othman Ali Alghamdi , Mesfer Abdullah alghamdi , Fatimah H. Hakami , Asmaa K. Al Abaadi , Sausan A. Alkhrashi , Mansour Y. Alghamdi , Meshael M. Almershad , Mansour Moklif Alenazi , Mohamed Hany ElGezery , Arulanantham Zec, J. A. A.-T. (2020). *Safety and Reactogenicity of the ChAdOx1 (AZD1222) COVID-19 vaccine in Vaccinee in Saudi Arabia*. January.
- Schmidt, T., Klemis, V., Schub, D., Mihm, J., Hielscher, F., Marx, S., Abu-omar, A., Ziegler, L., Guckelmuß, C., Urschel, R., Schneitler, S., Becker, S. L., Gärtner, B. C., Sester, U., & Sester, M. (2021). Immunogenicity and reactogenicity of vaccination. *Nature Medicine*, 27(September). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>
- Scully, M., Singh, D., Lown, R., Poles, A., Solomon, T., Levi, M., Goldblatt, D., Kotoucek, P., Thomas, W., & Lester, W. (2021). Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2202–2211. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105385>
- Sørsvoll, I. H., Horvei, K. D., Ernstsén, S. L., Læg Reid, I. J., Lund, S., Grønli, R. H., Olsen, M. K., Jacobsen, H. K., Eriksson, A., Halstensen, A. M., Tjønnfjord, E., Ghanima, W., & Ahlen, M. T. (2021). An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(7), 1813–1818. <https://doi.org/10.1111/jth.15352>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Borhat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., ... Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99–111. <https://doi.org/10.1016/S0140->

6736(20)32661-1

- Wise, J. (2021). Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372(March), n699. <https://doi.org/10.1136/bmj.n699>
- Yang, J., Ko, J. H., Baek, J. Y., Hong, J., Ha, S., Lee, B., Huh, K., Cho, S. Y., Kang, C. I., Chung, D. R., Kim, Y. J., Kang, E. S., & Peck, K. R. (2021). Effects of Short-Term Corticosteroid Use on Reactogenicity and Immunogenicity of the First Dose of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine. *Frontiers in Immunology*, 12(September), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744206>