

REVISIÓN

Trombosis relacionada a la vacunación contra la COVID-19

Thrombosis related to COVID-19 vaccination

Dr. Juan Maradei ^{1, 2} 

Recibido: 2022 enero 07/ Aceptado: 2022 enero 07/ Publicado *online*: 2022 enero 07
©El autor(es) 2022 por Revista del Hospital "Dr. Emilio Ferreyra". Este artículo es de acceso abierto.

Palabras clave

- COVID-19
- Vacunación masiva
- Efectos adversos

Keywords

- 2019 novel coronavirus disease
- Mass vaccination
- Side effects

Resumen

Introducción: la vacunación es la clave para limitar el curso de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aunque las vacunas para la COVID-19 son seguras y efectivas, en algunos casos se han reportado efectos adversos graves, como trombosis y trombocitopenia inmunitaria inducida por vacunas (VITT).

Desarrollo: en este artículo, se describe la incidencia, mecanismo fisiopatológico, presentación clínica y tratamiento de la VITT. Desde el reporte de casos de esta entidad durante la vacunación contra la COVID-19, algunos países han tomado conductas disímiles y controversiales respecto a la inmunización con las vacunas relacionadas a dicho evento. En Argentina, no obstante, se continúa con la estrategia de vacunación masiva sopesando las ventajas de la inmunización colectiva por sobre la rara aparición de esta entidad.

Conclusiones: la VITT es un evento sumamente infrecuente relacionado a la vacunación contra la COVID-19. Por el momento, no se disponen elementos sólidos que indiquen que la estrategia actual de vacunación debiera modificarse.

Abstract

Introduction: Vaccination is pivotal to control the outbreak of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). While COVID-19 vaccines have been shown to be safe and effective, there were reported some serious adverse events such as vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT).

Main text: In this paper, the incidence, pathophysiology mechanism, clinical presentation and treatment of VITT are described. Since the first reported cases of VITT during COVID-19 vaccination, some countries adopted a dissimilar or controverted or approach about the immunization with the vaccines related to that event. In Argentina, however, mass vaccination is ongoing weighing the advantages of collective immunization over the rare occurrence of this entity.

Conclusions: VITT is a rare event related to COVID-19 vaccination. By the moment, there are insufficient data pointing toward a modification of the current vaccination strategy.

✉ Juan Maradei • maradeijuan@hotmail.com

¹Servicio de Hematología, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

²Departamento de Docencia e Investigación, Hospital "Dr. Emilio Ferreyra", Avenida 59 nro. 4801, B7630HAH Necochea, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La vacunación, es decir, la adquisición de competencia inmunológica activa, es clave para minimizar la morbimortalidad de múltiples enfermedades infecciosas que han aparecido durante el transcurso de la humanidad. No obstante, la misma no está exenta de efectos adversos, que por lo general son leves, aunque a veces pueden ser graves, invalidantes y eventualmente, rara vez, hasta mortales. En el balance, los beneficios poblacionales superan ampliamente los riesgos que pudieran relacionarse al uso de las vacunas. Este principio también incluye a la vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

En Argentina, al momento de la redacción de este artículo, el número total de infectados por la COVID-19 asciende a 5.606.745, y las muertes alcanzan las 117.000 [1]. La inmunización de la mayor parte de la población es la estrategia clave que puede poner fin y/o contener la pandemia, no solo minimizando el contagio, sino, más importante, disminuyendo drásticamente las hospitalizaciones y las formas graves de la enfermedad [2].

Según los datos oficiales del Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, se han aplicado un total 76.121.731 dosis de vacunas contra la COVID-19, con millones de personas que han recibido esquemas de dos y tres dosis, e inclusive se ha vacunado a la población pediátrica [2]. En el país, se disponen de cinco vacunas contra la COVID-19: Sputnik V (Instituto Gamaleya, Rusia), Moderna (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Estados Unidos de América [EE.UU.] y laboratorio Moderna), Pfizer (BioNTech y Pfizer, EE.UU.), Oxford/AstraZeneca (Universidad de Oxford y *Serum Institute of India*) y Sinopharm (*Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.*, China).

Aunque las vacunas contra la COVID-19 han demostrado ser muy seguras y efectivas, un efecto adverso inusual pero de gran importancia clínica es la aparición de trombosis en la circulación venosa y/o arterial [3, 4].

TROMBOSIS RELACIONADA A LA VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

Indicencia, fisiopatología, presentación clínica y tratamiento

A finales de febrero de 2021, se observó un síndrome pro-trombótico en un reducido número de individuos que recibieron la vacuna con vector adenoviral ChAdOx1 CoV-19 (Oxford/AstraZeneca) [3]. Posteriormente, en abril del mismo año, se observaron hallazgos similares en algunos individuos que recibieron la vacuna Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson), también compuesta por un vector adenoviral [4]. Este síndrome se denomina trombosis y trombocitopenia inmunitaria inducida por vacunas (VITT). Las vacunas con vectores adenovirales se han vinculado con más frecuencia a esta entidad; no obstante, no se han reportado casos similares con Sputnik V (también compuesta por transportador adenoviral) y, asimismo, han aparecido casos con

vacunas recombinantes, como Moderna [5].

La incidencia exacta de la VITT para las vacunas contra la COVID-19 se desconoce, pero se estima en 2 casos cada 1.000.000 de vacunados para la vacuna de Johnson & Johnson, y de 1 a 10 casos cada 1.000.000 de vacunados para la vacuna de Oxford/AstraZeneca, según se trate de la primera o segunda dosis, respectivamente [6].

Si bien se trata de una entidad infrecuente, la VITT se asocia a una elevada morbimortalidad, con tasas de mortalidad entre el 40-60% según las series [6, 7, 8].

El mecanismo fisiopatológico de la VITT es inmunológico, mediado por la génesis de anticuerpos en contra del factor plaquetario 4 (anti-FP4), los cuales gatillan una intensa activación plaquetaria y del sistema de la coagulación, promoviendo el desarrollo de trombosis en la circulación venosa y/o arterial. La coexistencia de coagulopatía aumenta asimismo el riesgo de hemorragia, lo que condiciona el uso del tratamiento anticoagulante [6]. La aparición de los anticuerpos anti-FP4 podría explicarse como una respuesta inflamatoria exagerada mediada por la liberación de FP4 de los gránulos alfa plaquetarios. Otra hipótesis es que algún componente de la vacuna es responsable de inducir la producción de dichos anticuerpos, como el transportador adenoviral, la proteína de superficie (S o *spike*), o excipientes, como el polisorbato 80 [8]. Este comportamiento es similar al descrito en la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), donde los anticuerpos anti-FP4 se producen en pacientes que están o estuvieron expuestos a dicha droga, generando trombosis venosas y/o arteriales, siendo también común la aparición de trombocitopenia [9].

La VITT debe sospecharse en aquellos pacientes que se hayan vacunado en los 4 y 42 días previos al comienzo de los síntomas. La signo-sintomatología incluye cefalea inusualmente intensa (trombosis de senos venosos cerebrales), edema y dolor de uno o ambos miembros inferiores (trombosis venosa profunda) dolor abdominal persistente (trombosis de venas esplácnicas), hematomas espontáneos o ante inyecciones, hemorragias, disnea (tromboembolismo pulmonar), hemiparesia (accidente cerebrovascular), o dolor torácico (infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar). Llamativamente, las trombosis venosas predominan en sitios inusuales, como los senos venosos cerebrales (50% de los casos reportados de VITT) y por sobre las trombosis arteriales. No obstante, 30% de los pacientes pueden tener trombosis mixtas [7].

Hallazgos de laboratorio de capital relevancia en la VITT son la trombocitopenia, generalmente con menos de 150.000 plaquetas/mm³ (en promedio de 20.000 plaquetas/mm³), niveles aumentados de dímero D (>2000-4000 µg/ml) y concentración normal o disminuida de fibrinógeno en sangre [7, 10]. Aproximadamente, 5% de los pacientes poseen recuentos de plaquetas normales al comienzo de la enfermedad, pero que luego empiezan a disminuir con el paso de los días. Esto indica que ante determinaciones de plaquetas en sangre dentro de la normalidad, debe igualmen-

te mantenerse un fuerte índice de sospecha de la VITT si otros datos orientan a esta entidad.

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la VITT no están completamente establecidos. Aunque puede afectar a personas de cualquier edad, pareciera ser más frecuente en mujeres menores de 55-60 años, quienes tendrían el doble de riesgo en comparación con los adultos de entre 18 -50 años[11].

Para confirmar el diagnóstico de la VITT, es conveniente dosar los anticuerpos anti-FP4 por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), lo que no se encuentra ampliamente disponible en la mayoría de los centros; en su defecto, se recomienda reservar una muestra de suero para poder realizarlos en forma diferida o derivarlos a un centro de referencia.

Respecto al manejo terapéutico, este se centra en 2 pilares. Por un lado, mediante la inhibición de los anticuerpos anti-FP4 con inmunoglobulina intravenosa; en los casos graves refractarios, mediante la remoción de los mismos con plasmaféresis [12, 13]. Por otra parte, mediante la anticoagulación, lo que suele ser todo un desafío, dada la trombocitopenia concomitante y el riesgo de sangrado con el uso de anticoagulantes. De manera similar a la TIH, se recomienda no utilizar heparina, evitando así cualquier reacción cruzada que genere mayor producción de anticuerpos anti-FP4. Los antiagregantes plaquetarios como la aspirina no aportarían beneficios. Podrían utilizarse anticoagulantes no heparínicos como el argotroban, fundaparinux o danaparoid sódico; los anticoagulantes de acción directa (DOACS) serían otra opción válida. En algunos casos, cuando coexisten trombocitopenia profunda y/o coagulopatía, puede ser necesaria la transfusión de plaquetas y/o crioprecipitado, con lo que puede mantenerse el tratamiento anticoagulante, mientras se minimiza el riesgo de hemorragia [10]. En la **Fig. 1** se presenta un algoritmo diagnóstico y terapéutico para la VITT.

Manejo de la información respecto a la VITT para profesionales

Después del reporte de la VITT en la literatura de la COVID-19, las respuestas del sistema sanitario y la comunidad médica han sido disímiles y controversiales en diferentes regiones del mundo. En abril de 2021, algunos países de la Unión Europea, EE.UU. y Sudáfrica decidieron interrumpir temporariamente la aplicación de la vacuna de Johnson & Johnson, para retomarla luego de 10 días de ínterin, argumentando que los beneficios de recibir dicha vacuna superan los riesgos de este infrecuente evento [14, 15]. Países como Australia han decidido no vacunar a los individuos menores de 60 años con la vacuna de Oxford/AztraZeneca, dado que como se mencionó antes, la VITT pareciera ser más común en este grupo etario [16].

En Argentina, por el momento, no existe contraindicación para el uso de las vacunas implicadas en la VITT, ni inclusive en aquellos pacientes con antecedentes de trombosis o

trombofilia, tal como así lo mencionan la Sociedad Argentina de Hematología y el Grupo Argentino de Trombosis y Hemostasia (Grupo CATH) [10].

Cuando se comparan la mortalidad global de la COVID-19 en los pacientes críticos (30%) y la tasa de trombosis por la COVID-19 (entre el 20% -70%), versus el riesgo de trombosis con la vacunación (0,0004%), es indudable que la relación beneficio/riesgo se inclina claramente a favor de la vacunación [17, 18].

Manejo de la información respecto a la VITT para la comunidad

El Grupo CATH ha elaborado una serie de recomendaciones abordando las dudas acerca de la VITT con las vacunas contra la COVID-19, manifestando una posición sólida y un claro mensaje. Dichas pautas se señalan en la **Fig. 2** [10]. Es igualmente importante informar a los individuos que reciben estas vacunas que en caso de presentar signo-sintomatología de la VITT dentro del periodo establecido, deben concurrir a la consulta inmediatamente. La fiebre y astenia en los primeros días tras la vacunación no deben considerarse síntomas compatibles con la VITT [7].

CONCLUSIONES

La VITT es una entidad de muy baja incidencia, aunque con una elevada morbimortalidad, que puede ocurrir con algunas de las vacunas contra la COVID-19. Dada la relación beneficio/riesgo, como conducta poblacional masiva, la vacunación no debiera interrumpirse. De cualquier forma, es necesario disponer de más información respecto a los factores de riesgo e incidencia de la VITT con las vacunas contra la COVID-19, lo que podrá permitir definir conductas en lo que respecta a la individualización de la vacunación.

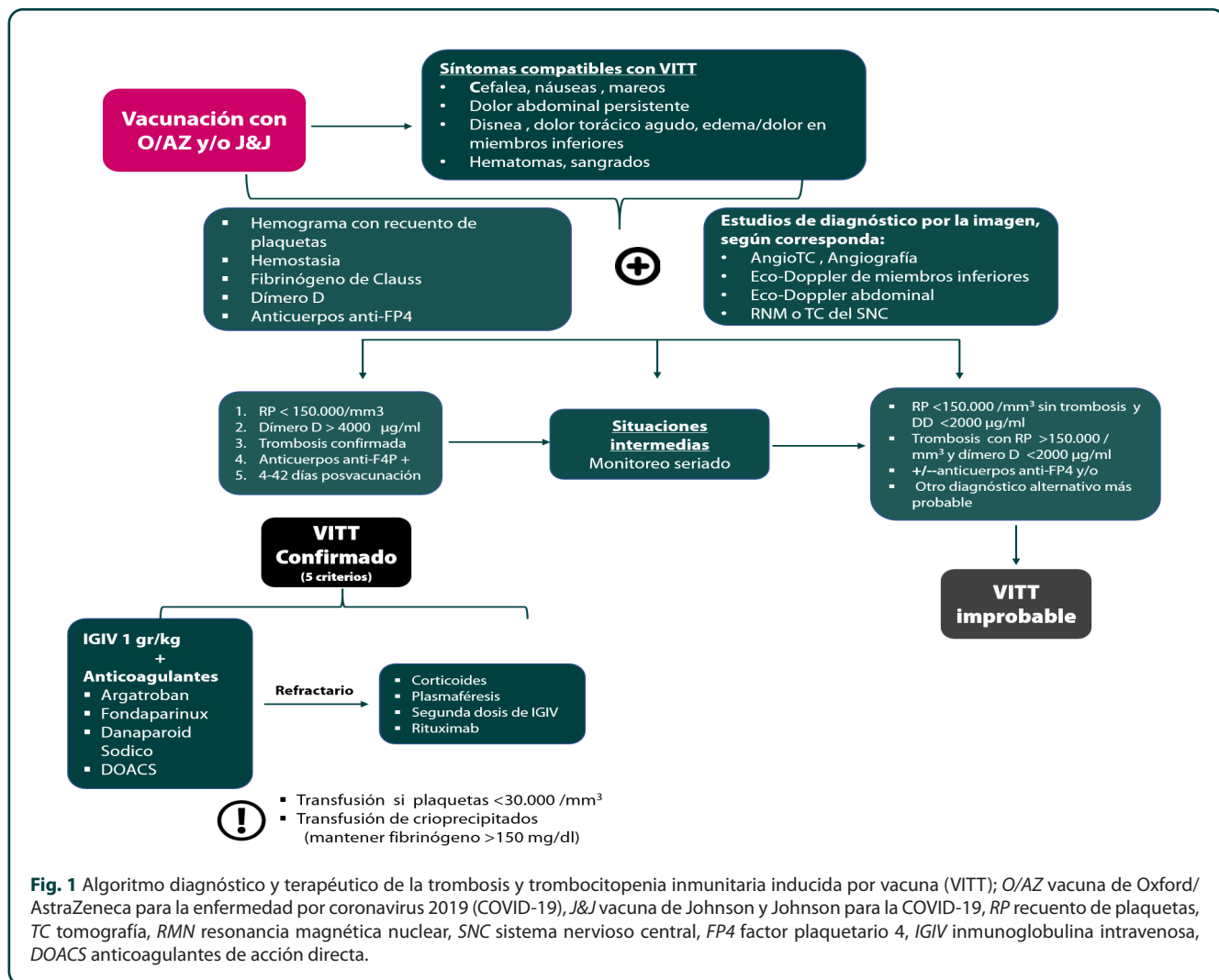


Fig. 1 Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la trombosis y trombocitopenia inmunitaria inducida por vacuna (VITT); O/AZ vacuna de Oxford/AstraZeneca para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), J&J vacuna de Johnson y Johnson para la COVID-19, RP recuento de plaquetas, TC tomografía, RMN resonancia magnética nuclear, SNC sistema nervioso central, FP4 factor plaquetario 4, IGIV inmunoglobulina intravenosa, DOACS anticoagulantes de acción directa.

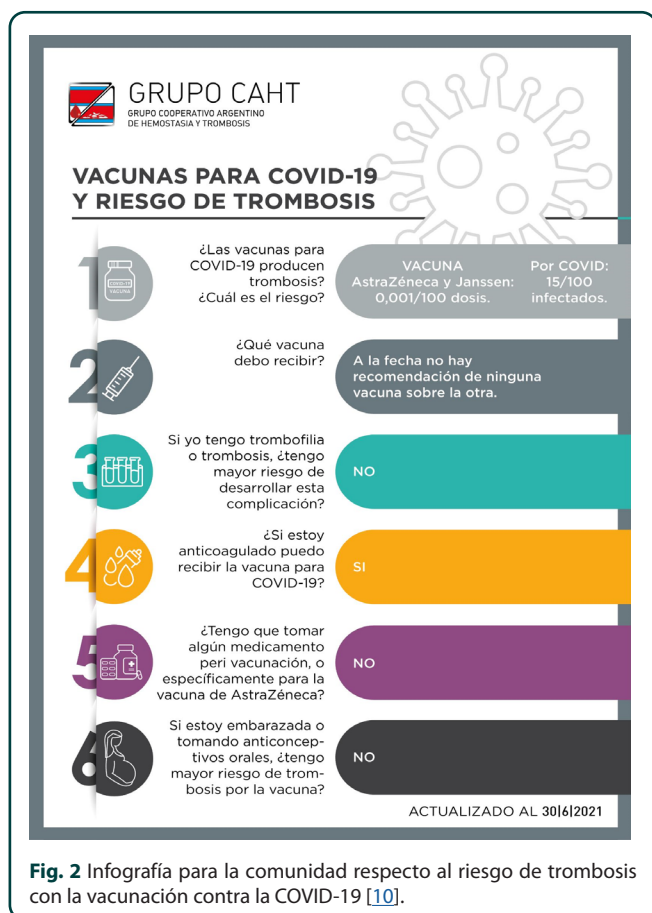


Fig. 2 Infografía para la comunidad respecto al riesgo de trombosis con la vacunación contra la COVID-19 [10].

Acceso abierto

© Esta revista se distribuye bajo una Licencia *Creative Commons* Atribución 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), la cual permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se otorgue el crédito apropiado al autor o autores originales y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia *Creative Commons* y se indique si se realizaron cambios.

Abreviaturas

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; VITT: trombosis y trombocitopenia inmunitaria inducida por vacunas; EE.UU.: Estados Unidos de América; THL: trombocitopenia inducida por heparina; FP4: factor plaquetario 4; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; DOACS: anticoagulantes de acción directa.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias bibliográficas

1. Sala de Situación Coronavirus online - Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>. Acceso: 2022 enero 01.
2. Arbel R, Makeda Moore C, Sergienko R, Pliskin J. How many lives do COVID vaccines save? Evidence from Israel. medRxiv 2021.10.27.21265591.
3. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021; 384(22):2092-2101.
4. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>. Acceso: 2022 enero 01.
5. Bhan C, Bheesham N, Shakuntulla F, et al. An unusual presentation of acute deep vein thrombosis after the Moderna COVID-19 vaccine-a case report. Ann Transl Med. 2021; 9(20):1605.
6. Makris M, Pavord S, Lester W et al. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5(5): e12529.
7. Pavord S, Hunt BJ, Horner D, Bewley S, Karpusheff J; Guideline Committee. Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis: summary of NICE guidance. BMJ. 2021;375:n2195.
8. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). Disponible en: <https://b-s-h.org.uk/media/20075/guidance-version-22-20210903.pdf>. Acceso: 2022 enero 01.
9. Krauel K, Potschke C, Weber C, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin induced thrombocytopenia. Blood. 2011;117(4):1370-1378.
10. Grupo CAHT: Trombosis y trombocitopenia asociadas a vacunas (VITT). Disponible en: <https://www.grupocaht.com/2021/07/27/trombosis-y-trombocitopenia-asociadas-a-vacunas-vitt/>. Acceso 2022 enero 01.
11. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, et al; Scientific Reviewer Committee. SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2021;121(8):982-991.
12. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021; 385(8):720-728.
13. Patriquin CJ, Laroche V, Selby R, et al. Therapeutic Plasma Exchange in Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021;385(9):857-859.
14. DA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough>. Acceso: 2022 Enero 01.
15. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/s0413-JJ-vaccine.html>. Acceso: 2022 enero 01.
16. Vaxzevria (AstraZeneca). Disponible en: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/approved-vaccines/as-trazeneca>. Acceso: 2022 enero 01.
17. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, et al; COVID-19 SEMICYUC Working Group. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021 ;11:100243.
18. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. EclinicalMedicine. 2020 ;29:100639.

Citar este artículo

Maradei J. Trombosis relacionada a la vacunación contra la COVID-19. Rev Hosp Emilio Ferreyra. 2022; 3(1):e1-e5. doi: 10.5281/zenodo.5818474