

**Laura Pasanau Miró**

**APROXIMACIÓN FISIOPATOLÓGICA AL PRIMER CASO CON VIPIT EN ESPAÑA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**dirigido por la Dra. M<sup>a</sup> Reyes Aguinaco Culebras y el Dr. Josep Sarrá Escarré**

**Grado de Medicina**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

Tarragona

2022

## **RESUMEN**

La vacunación contra el SARS-CoV2 con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) se detuvo en varios países europeos a mediados de marzo del 2021. Se expone el caso de una paciente mujer de 45 años con clínica neurológica y malestar general 11 días después de administrarse la vacuna. Inicialmente se detecta una trombopenia moderada y niveles de D-dímero elevado, localizándose a los 3 días trombosis venosa cerebral y en cayado aórtico. Esta revisión bibliográfica concluye que la presencia de anticuerpos anti-PF4, derivados de la formación de neoantígenos por la interacción entre PF4 y componentes de la vacuna, aumentarán exponencialmente el riesgo trombótico.

**Palabras clave:** VIPIT, AstraZeneca, anticuerpos anti-PF4, trombopenia, trombosis

## **ABSTRACT**

Vaccination against SARS-CoV2 with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Oxford-AstraZeneca) was stopped in several European countries in mid-March 2021. The case of a 45-year-old female patient with neurological symptoms and general malaise is presented 11 days after the vaccine was administered. Initially, moderate thrombocytopenia and elevated D-dimer levels were detected, locating cerebral venous thrombosis and aortic arch 3 days later. This literature review concludes that the presence of anti-PF4 antibodies, derived from the formation of neoantigens due to the interaction between PF4 and vaccine components, will exponentially increase the thrombotic risk.

**Key words:** VIPIT, AstraZeneca, anti-PF4 antibodies, thrombocytopenia, thrombosis

## **ABREVIATURAS**

**ASH:** Sociedad Americana de Hematología

**CID:** Coagulación intravascular diseminada

**HBPM:** Heparina de bajo peso molecular

**HIPA:** Activación plaquetaria inducida por heparina

**HIT:** Trombocitopenia inducida por heparina

**HPN:** Hemoglobinúria paroxística nocturna

**HSA:** Hemorragia subaracnoidea aguda

**IGIV:** Inmunoglobulina intravenosa

**ISTH:** Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

**LES:** Lupus eritematoso sistémico

**NETs:** Traps extracelulares neutrofílicos

**PF4:** Factor plaquetario 4

**PTT:** Púrpura trombocitopénica trombótica

**SAF:** Síndrome antifosfolípido

**VIPIT/VITT:** Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Trombocytopenia

# ÍNDICE

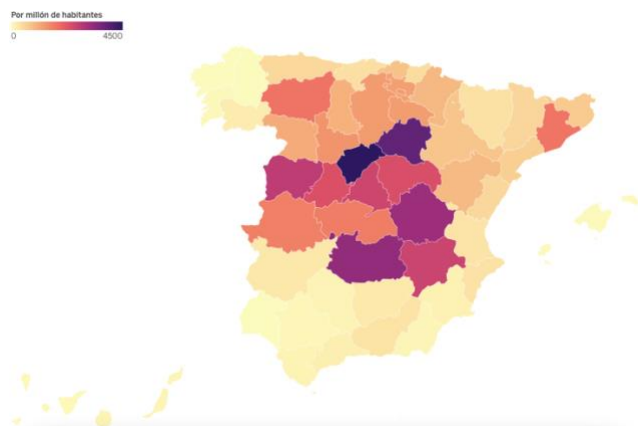
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>CASO CLÍNICO .....</b>	<b>9</b>
<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS .....</b>	<b>16</b>
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....</b>	<b>17</b>
<b>HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>FISIOPATOLOGÍA.....</b>	<b>22</b>
<b>EVOLUCIÓN DEL CASO.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>29</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>31</b>

## INTRODUCCIÓN

La situación de emergencia de salud internacional provocada por el SARS-CoV-2 se hizo oficial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020. No fue hasta el 11 de marzo que se decretó como pandemia, cuando se habían declarado 118000 casos en 114 países y 4291 personas habían fallecido<sup>1</sup>.

En octubre del 2020 la misma OMS afirmaba que hasta un 10% de la población había sido contagiada por este virus emergente<sup>2</sup>. Desde entonces, se han ido describiendo diferentes olas epidemiológicas, que se han ido situando en contexto de relajación de medidas de confinamiento, la disponibilidad de pruebas diagnósticas sensibles y la tasa de vacunación establecida.

En España, la primera ola de contagios se estableció entre marzo y junio de 2020, momento en el que el número de contagios, ingresos hospitalarios y mortalidad se elevaba exponencialmente. La falta de pruebas diagnósticas implicó que las cifras de casos Covid-19 pudieran ser mucho más elevadas de lo que se registró en un primer momento, detectándose 1 de cada 10 casos positivos.



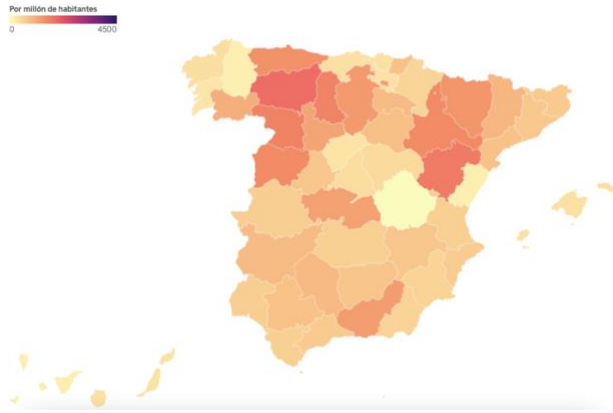
Fuente: EL PAÍS. Mortalidad en la primera ola en España.

La segunda ola comprendió de junio a diciembre de 2020. Llegó con la relajación de las restricciones- que habían conseguido frenar el ritmo de contagio- y con el inicio de la temporada estival. En este contexto, no existió un pico de casos como en la primera ola, sino que el número de contagios fue aumentando progresivamente.

---

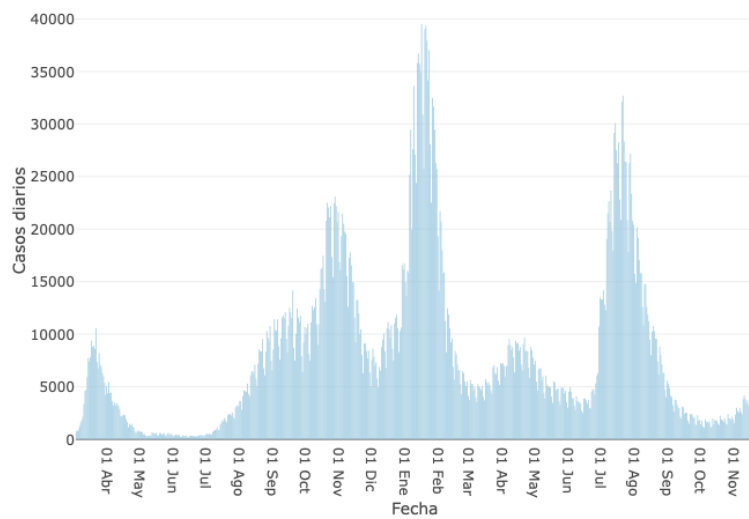
<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020. *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

<sup>2</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID-19 Virtual Press conference transcript - 12 October 2020 [Online]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-virtual-press-conference-transcript--12-october-2020>



Fuente: EL PAÍS. Mortalidad en la segunda ola en España.

La tercera ola, de diciembre de 2020 y febrero de 2021, se caracterizó por presentar una tasa de contagio particularmente elevada, teniendo en cuenta que solo duró dos meses y medio.



Fuente: ISCIII. Curva epidemiológica en España Abr 2020 – Nov 2021.

En el siguiente gráfico podemos observar la tendencia que España experimentó a nivel de ingresos hospitalarios. En la primera ola, coincidiendo con el pico de contagios, se realizaron el mayor número de ingresos, colapsando el sistema sanitario público. Los ingresos que se produjeron posteriormente se hicieron en contexto de un aumento progresivo del número de casos, no padeciendo un pico de contagios tan exponencial como el de la primera ola.



Fuente: ISCIII. Ingresos hospitalarios en España.

El colapso del sistema sanitario y la tasa de mortalidad elevada fueron los factores principales que exigieron una aceleración de la aprobación de profilaxis contra el SARS-CoV-2.

La cuarta ola de la pandemia tuvo lugar entre febrero y mayo de 2021 y estuvo marcada por el inicio de la campaña masiva de vacunación, que tuvo un impacto positivo en términos de gravedad clínica y mortalidad. Al final de mayo el 10% de la población contaba ya con la pauta completa de vacunación. En la quinta ola de contagios, que se inició en junio de 2021, se observaba un cambio de patrón de mortalidad como resultado del avance de la campaña de vacunación. Así pues, la tasa de mortalidad ya no seguía un patrón paralelo al número de contagios, poniendo en evidencia la progresiva inmunización de la población.

La primera vacuna que fue autorizada e incluida en la lista para uso en emergencias fue la Comirnaty de Pfizer/BioNTech, el 31 de diciembre de 2020. La segunda en ser aceptada fue la vacuna Covishield del SII y la vacuna AZD1222 AstraZeneca, desarrolladas por AstraZeneca/Oxford y fabricadas por el Serum Institute of India y SK Bio, respectivamente, el 15 de febrero de 2021. La próxima en formar parte de esta lista fue la vacuna Janssen/Ad26.COVS.2, fabricada por Johnson&Johnson, el 12 de marzo, y el 30 de abril se añadió la vacuna mRNA-1273 de Moderna. El 7 de mayo se autorizó la vacuna de Sinopharm, por parte de Beijing Bio-Institute of Biological Products Co Ltd y, por último, el 1 de junio fue el turno de la vacuna CornoaVac, desarrollada por Sinovac.

Existen diferentes mecanismos de acción entre las vacunas autorizadas, diferenciando las vacunas de virus inactivado (BBIBP-CorV, WIBP-CorV y BBV152 de Sinopharm y CoronaVac de Sinovac), las basadas en proteínas o antígenos peptídicos (EpiVacCorona del Insitituto Vector), con vectores víricos (AZD1222 de Oxford-AstraZeneca y Ad26.COVS.2 de Janssen-J&J) y las vacunas de ARN mensajero (Comirnaty de Pfizer-BioNTech y mRNA-1273 de Moderna). De la misma manera, según el tipo de vacuna, se inducirá la respuesta inmune de una forma o de otra, siendo este el probable origen de los efectos secundarios que puedan aparecer, como ocurre en diferentes fármacos utilizados en la práctica clínica.

La administración de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) de Oxford-AstraZeneca se detuvo en varios países europeos a mediados de marzo del 2021 debido a la declaración de diferentes eventos tromboembólicos en personas vacunadas.

La vacuna AZD1222 AstraZeneca utiliza virus modificados genéticamente, con el objetivo de evitar el desarrollo de la enfermedad, y que provoca la transmisión de información para la producción de proteínas causantes de la consecuente respuesta inmunitaria. Así pues, está compuesta por un adenovirus modificado, con la intención de contener el gen responsable que codifica la glucoproteína de la espícula del SARS-CoV-2, encontrada en la superficie de éste y que le otorga la capacidad de entrar en las células del cuerpo. De esta manera, el gen introducido en las células del cuerpo sirve

para producir dentro de ellas la proteína en cuestión y, consecuentemente, el sistema inmune la va a reconocer como extraña y podrá producir anticuerpos y linfocitos T.

Debido a la capacidad limitada de producción por parte de los fabricantes de vacunas, cada estado tuvo que implementar un sistema de vacunación, dando prioridad a la población vulnerable y a las personas que presentaran un riesgo de exposición y transmisión más elevado. Concretamente, España propuso una estrategia de vacunación consistente en administrar las vacunas ARNm (Pfizer y Moderna) a personal sanitario y sociosanitario y mayores de 56 años. Las vacunas de vectores víricos (AstraZeneca) se reservaron para grandes dependientes, menores de 55 años, fuerzas y cuerpos de seguridad, emergencias y fuerzas armadas, personal de educación y población entre 45 y 55 años.

El primer informe de farmacovigilancia sobre las vacunas COVID-19 publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>3</sup> el 25 de enero de 2021 afirmó no existir ninguna reacción adversa importante identificada en la Unión Europea. Al cierre del informe, el 12 de enero, se habían vacunado un total de 494.799 personas en España y se habían recibido 374 notificaciones de eventos adversos, la mayoría relacionados con malestar general, cefalea, mareos, náuseas y vómitos.

En este informe se insistió en la importancia de centrar el foco de atención en detectar los casos de reacciones anafilácticas, por ser un efecto adverso conocido y referenciado en la ficha técnica de la vacuna de Comirnaty.

Fue en el cuarto informe de la AEMPS<sup>4</sup>, publicado el 9 abril de 2021, en el que se exponía que el número de casos de trombosis que se habían notificado tras la vacunación desde entonces era menor que el número de acontecimientos que se presentaban en la población general, considerando así que su administración no asociaba un aumento del riesgo de eventos trombóticos. Tal conclusión se extrajo del cálculo de la tasa de incidencia basal de eventos trombóticos en la población general durante el 2017-2020 (periodo pre-vacunación), utilizando información registrada en las bases de datos de los AESI (Adverse Event of Special Interest) con una población fuente de unos 130 millones de personas de Reino Unido, España, Italia, Dinamarca y Holanda, y analizando si estos acontecimientos adversos eran superiores a dicha incidencia basal.

En esta publicación se insta a realizar una investigación exhausta que permita estudiar la posible relación entre estos acontecimientos y la vacunación con AstraZeneca y se facilita a los sanitarios herramientas provisionales de diagnóstico y tratamiento. A fecha 21 de marzo, se habían identificado

---

<sup>3</sup> 1º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [citado 6 Enero 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/1o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/>

<sup>4</sup> 4º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado el 11 Enero 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/4o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>

5 casos de trombosis de senos venosos en España, dos de ellos asociados a trombocitopenia y uno de ellos resultando mortal.

En la próxima evaluación por parte del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia<sup>5</sup> se concluyó, a fecha de 14 de abril de 2021, que dicha asociación causal parecía probada, pero dada la escasa evidencia no se podía identificar factores de riesgo en los casos notificado ni se podían extraer recomendaciones prácticas de manejo clínico.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) anunció el 12 de marzo de 2021 sobre los posibles efectos secundarios, tras realizar una revisión de 41 informes clínicos sobre la posible anafilaxia observada en 5 millones de vacunas administradas en el Reino Unido, afirmando la existencia de cierto vínculo entre la vacuna y alguno de los posibles efectos observados.

Fue en ese momento cuando se creó una alerta social que obligó a implementar restricciones en la utilización de la vacuna estudiada. Francia, Suecia y Finlandia fueron los primeros que optaron por restringir su utilización en franjas de edad mayores a 55 años, con el objetivo de disminuir los casos de efectos secundarios en población de edad de riesgo y, simultáneamente, no desperdiciar dosis de profilaxis que, hasta el momento, presentaban mayor beneficio que riesgo.

En España, la administración de la vacuna AstraZeneca se paralizó el 15 de marzo de 2021, cuando ya se habían reportado once casos con los efectos secundarios descritos. Se estimó que el grupo de riesgo que habían recibido esta vacuna estaba comprendido entre los 45 y 55 años, la mayoría fuerzas de seguridad del estado, docentes y profesionales sanitarios que no se encontraban en la primera línea. En el presente estudio se expone el primer caso documentado en España que se diagnosticó de VIPIT (Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Trombocytopenia), analizando su manejo y el avance sobre la patología a medida que su estudio iba avanzando.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 45 años con hipertensión arterial, diabetes gestacional, pólipos endometriales con metrorragias en seguimiento por Ginecología, un aborto espontáneo del primer trimestre en 2015 y exfumadora desde 2016, acude a urgencias el 2 de marzo del 2021 derivada por su médico de atención primaria por clínica de vómitos biliosos con cefalea holocraneal intensa, desde el día 22 de febrero, y fiebre desde la mañana del 2 de marzo.

---

<sup>5</sup> Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis.. [Internet]. Conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). 2021. [citado el 21 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-actualizacion-sobre-el-riesgo-de-trombosis/>

En la exploración física, la paciente se encuentra consciente y orientada en las 3 esferas. Afebril, con frecuencia cardíaca a 76 latidos por minuto y tensión arterial de 148/107 mmHg. Presenta buen estado general, con buena hidratación y buena coloración cutánea.

El abdomen se objetiva depresible, globuloso, presentando a la palpación leve dolor en epigastrio. El resto de la exploración se informa dentro de la normalidad.

En las horas próximas, la paciente presenta persistencia de vómitos, sin mejoría con tratamiento de mareos de origen vestibular, impresionando origen central.

Con el objetivo de orientar el caso, se cursa un análisis de sangre en el que únicamente destaca un hemograma con unas plaquetas de 53000/mL, con un volumen plaquetar medio de 5.7fL, sin leucocitosis ni neutrofilia, una bioquímica con un valor de la proteína C-reactiva (PCR) de 31mg/dL, con valores de transaminasas normal y función renal correcta, y una coagulación con un tiempo de protrombina (TP) de 13.8 segundos, un INR de 0.95 y un fibrinógeno de 5.31g/L. En la gasometría venosa realizada no se objetivan alteraciones. Y, por lo que respecta al análisis de la orina destaca el hallazgo cualitativo de proteínas y de hemoglobina -en el contexto de las metrorragias ya referidas por la paciente-, siendo el sedimento urinario anodino.

Según el protocolo del momento, se cursa una detección de antígenos SARS-CoV-2 por inmunocromatografía que resulta negativo. Se identifica como único posible factor desencadenante del cuadro la administración de la vacuna con AstraZeneca 11 días antes.

Se solicitan, por otro lado, pruebas de imagen en la sala de urgencias consistentes en un TC craneal sin contraste, en el que no se evidencian lesiones ocupantes de espacio ni desviación de la línea media, resultando en un estudio normal, sin alteraciones observadas. En el TC abdominal con contraste se identifica únicamente un área focal hipodensa mal definida de 1.3cm en el riñón izquierdo, compatible con probable quiste atípico o foco de nefritis, sin dilatación ureteral.

En el evolutivo se administra diazepam, sulpirida, metoclopramida, ondansetron y omeprazol, haloperidol subcutáneo, suero glucosalino de 1000mL y fortecortin 8mg, orientándose el cuadro como un cólico renal y derivándose a su médico de atención primaria, con tratamiento sintomático para el control de los vómitos y los mareos.

A los tres días, el 5 de marzo del 2021, es trasladada por el SEM al servicio de Urgencias por persistencia del malestar general, vómitos, diarreas y fiebre, acompañado de marcada cefalea, debilidad y dolor en el brazo vacunado. La paciente refiere presentar valores tensionales elevados en las últimas dos semanas, controlado desde atención primaria, y metrorragias abundantes desde hace 14 días.

En la segunda exploración física realizada, la paciente se encuentra consciente y orientada en las 3 esferas, con regular estado general y eupneica en reposo. La auscultación cardiopulmonar se informa

como anodina y el abdomen se presenta blando y depresible, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias objetivadas. No se visualizan edemas en extremidades inferiores ni signos de trombosis venosa profunda.

A la exploración neurológica, Glasgow de 14 puntos, con rigidez de nuca. Obedece órdenes simples, con respuesta verbal conservada, pero con fluidez del lenguaje enlentecida. Sin afasia ni disartria. Presenta pupilas isocóricas y normorreactivas, con desviación espontánea de la mirada hacia la derecha, cruzando línea media. Sin otras alteraciones en pares craneales. Moviliza espontáneamente extremidades derechas, pero con hemiparesia braquiocrural de 4/5 e hipoestesia braquiocrural izquierda. Se objetiva un reflejo cutáneo plantar (RCP) bilateral, anosognosia. La puntuación según escala NIHSS resulta de 11 puntos.

A nivel hemodinámico, tensión arterial de 157/96, con frecuencia cardíaca de 65 latidos por minuto, adecuada perfusión periférica y pulsos pedios conservados.

En el electrocardiograma (ECG) realizado se objetiva un ritmo sinusal, con QRS estrecho y sin alteraciones en la repolarización.

En el TC craneal se visualizan signos de hemorragia subaracnoidea aguda (HSA) en aislados surcos de la convexidad derecha y en surcos occipitales, sin extensión a cisternas perimesencefálicas ni a sistema ventricular.

En el angio-TC se informan dos lesiones hipodensas en la luz del cayado aórtico y en contacto con la pared que podrían corresponder a una trombosis intraluminal, sin poder descartar patología de la capa íntima de ésta, ambas localizándose distalmente a la salida de los troncos.

Analíticamente, el 5 de marzo el ratio TP era de 1.03, con un dímero-D de 21000ng/mL y en el hemograma destacaba un valor de plaquetas de 47.000/mL y una bioquímica sin alteración iónica, pero con elevación significativa de transaminasas.

De tal forma, se orientó el caso como una HSA no traumática FISHER II-III no aneurismática, con focalidad neurológica hemisférica derecha en contexto de isquemia por vasoespasmo, asociada a una emergencia hipertensiva y una plaquetopenia severa de origen desconocido.

Se derivó a un hospital de tercer nivel (Hospital del Mar, Barcelona) con el objetivo de establecer el diagnóstico y tratamiento adecuado.

En el Hospital del Mar se establece la sospecha de vasoespasmo por la aparición de nueva focalidad neurológica consistente en una hemiparesia crural 0/5 y una hemianopsia homónima izquierda por amenaza, con probable componente de trombosis venosa, motivo por el que se solicita la realización de un nuevo TC craneal. En éste se identifica una ausencia de opacificación del seno longitudinal superior, parcial del seno recto, senos transversos y del seno sigmoideo izquierdo, sugestivo de trombosis venosa, sin otros cambios respecto estudios previos.

El angio-TC de aorta torácica y abdominal, que se realizó para poder descartar la presencia de una disección aórtica, informó la imagen sugestiva de trombo flotante en unión de cayado aórtico y aorta descendente, sin objetivar otros defectos de repleción, signos de disección o hematomas intramurales.

Durante el ingreso, la escala de Glasgow fluctúa entre 12 y 14 puntos, sin cambios respecto a la focalidad neurológica presentada. Además, la paciente sufre una crisis tónico-clónica generalizada que cede con un bolus de diazepam intravenoso, pautándose así levetiracetam 500 mg cada 12 horas.

Se inicia perfusión de heparina de bajo peso molecular (HBPM) con el objetivo de conseguir un nivel de coagulación en rango, obteniéndose un rTTPA de 1.5.

Como estudios complementarios, se realiza un electrocardiograma en el que no se identifican alteraciones en el ritmo ni en el ST que sugieran patología cardíaca y un ecocardiograma en el que no se encuentran hallazgos de importancia clínica.

La plaquetopenia moderada que se manifiesta ya desde el 5 de marzo se orienta como una coagulopatía de consumo, por asociarse a un valor de dímero-D elevado y a una situación trombótica confirmada ya mediante pruebas de imagen.

Por otro lado, la hipodensidad a nivel renal detectada en el TC abdominal realizado en el Hospital Verge de la Cinta de Tortosa se relacionó con el cuadro de trombosis arterial y venosa presente.

Tras descartar la necesidad de intervención angiográfica por la estabilidad neurológica y hemodinámica de la paciente, se decide el traslado a Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

Al llegar a la Unidad de Ictus, la paciente presenta una depresión del nivel de consciencia con hemiplejía izquierda con signo de Babinsky e hipertonicidad de las cuatro extremidades. Persiste con un nivel de consciencia fluctuante, por lo que, ante la sospecha de crisis de hipertensión intracraneal, se traslada a UCI, junto con un aumento del tratamiento antiepiléptico y la continuación del tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular.

Al llegar a la UCI, la paciente presenta somnolencia, con persistencia de la hemiparesia izquierda, hemianopsia izquierda y parálisis del VI par craneal. Durante las próximas horas, se objetiva una mejoría de la clínica neurológica y en el control analítico se muestra una normalización de las plaquetas. Teniendo en cuenta la buena evolución clínica, se procede el traslado a la Unidad de Ictus el día 9 de marzo, donde se inicia tratamiento con acetazolamida para el manejo del papiledema secundario a la hipertensión intracraneal padecida, con buena respuesta gradual.

En la revaloración, el día 10 de marzo, la paciente se encuentra en buen estado general, hipertensa (con tensión arterial de 168/86), en tratamiento con hidralazina intravenosa, y afebril. Neurológicamente, persiste una leve bradipsiquia y hemiparesia braquial izquierda con dismetría

dedo-nariz proporcional, parálisis facial derecha de origen central y parálisis del VI par craneal y diplopía a la mirada extrema hacia la derecha, sin déficit campimétrico.

La paciente refiere persistencia de la cefalea opresiva, de intensidad moderada.

Se realiza una resonancia magnética cerebral que muestra estabilidad de las lesiones y un TC craneal que demuestra clara disminución del edema con reperfusión de la trombosis venosa.

En el estudio de extensión con PET-TC no se objetivan lesiones captantes y en el nuevo angio-TC de control se confirma la desaparición del trombo en el cayado aórtico.

A nivel de los resultados analíticos, el valor de plaquetas se normaliza y en la bioquímica se contabiliza una PCR de 3.2 mg/dL con una procalcitonina negativa.

El alta a domicilio se produce el 24 de marzo de 2021, manteniendo un seguimiento periódico por parte del servicio de Neurología, Hematología y Oftalmología y modificando el tratamiento anticoagulante con HBPM, sustituyéndola por fondaparinux.

Aún la estabilidad clínica con la que fue dada de alta, el 27 de marzo reconsulta a urgencias por malestar general progresivo, con persistencia de la diplopía binocular y cefalea, sin efecto percibido de la medicación de rescate prescrita (naproxeno 500 mg). En las últimas 24 horas, aparece una sensación nauseosa sin vómitos y punto ciego, expresado por la paciente como una “mosca volante”, en cuadrante superoexterno del campo visual derecho.

En la exploración física, impresiona de buen estado general, consciente y orientada en las tres esferas, normohidratada y normocoloreada. La auscultación cardiorrespiratoria resulta anodina y la exploración abdominal demuestra un abdomen globuloso, pero blando y depresible, no doloroso a la palpación y sin signos de irritación peritoneal. No existen edemas ni signos de trombosis venosa profunda, y los pulsos distales se encuentran presentes y simétricos.

En la exploración neurológica se valora la presencia de un Glasgow de 15 puntos. Las pupilas persisten isocóricas y normoreactivas, con diplopía a la mirada extrema izquierda por paresia del VI par craneal izquierdo, sin alteraciones a la exploración del resto de pares craneales. No existe déficit campimétrico. Se informa una discreta paresia braquial izquierda, sin alteraciones sensitivas y con reflejo cutáneo plantar bilateral.

De nuevo, en la analítica realizada en urgencias destaca una función renal y hepática correcta, con una PCR de 0.65 mg/dL sin leucocitosis ni desviación hacia la izquierda de la fórmula leucocitaria, una anemia microcítica -probablemente secundaria a las metrorragias presentadas- y unas plaquetas de 256.000/mL con un ratio TP de 1.07 y un INR de 1.07.

Se realiza un TC craneal para evidenciar posibles cambios respecto a pruebas de imagen previas que demuestra una hipodensidad de novo pseudonodular extraaxial de 7x4 mm frontal en ala izquierda, sugestiva de trombo residual en vena cortical. Se informa de la estabilidad de la lesión hipodensa

parieto-occipital derecha centrada en sustancia blanca subcortical correspondiente a edema previo, sin cambios aparentes. No se observan signos de sangrado activo de nueva aparición.

En la revaloración, la paciente manifiesta persistencia de la cefalea, pero desaparición del escotoma derecho y de la sensación nauseosa.

Ante los hallazgos del TC craneal y la clínica por la que ha consultado, se realiza interconsulta con Neurología del HUIJXXIII, que decide no ser subsidiaria de ingreso en su hospital, pero sí en planta de Neurología del Hospital de Tortosa.

Durante el ingreso en el servicio de Neurología, se realiza una RM con fase venosa, que evidencia una trombosis venosa superficial fronto-posterior izquierda de dudosa nueva aparición con repermeabilización de la extensa trombosis previa a nivel de seno sagital superior y seno transverso y con estabilidad clínica del infarto venoso.



Imagen 1. T1 sagital.

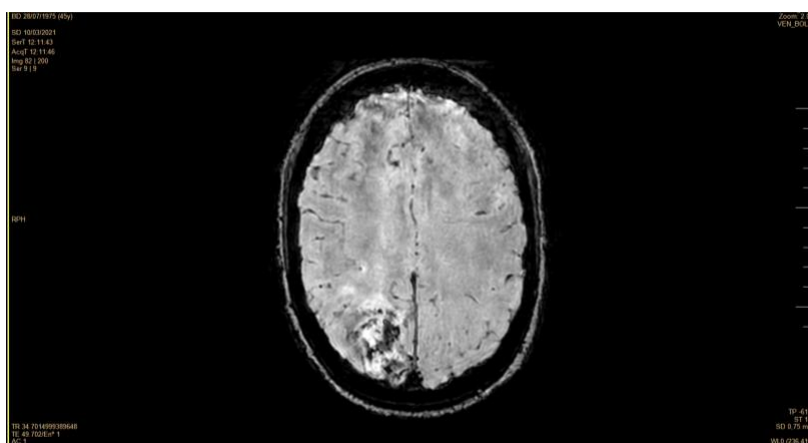
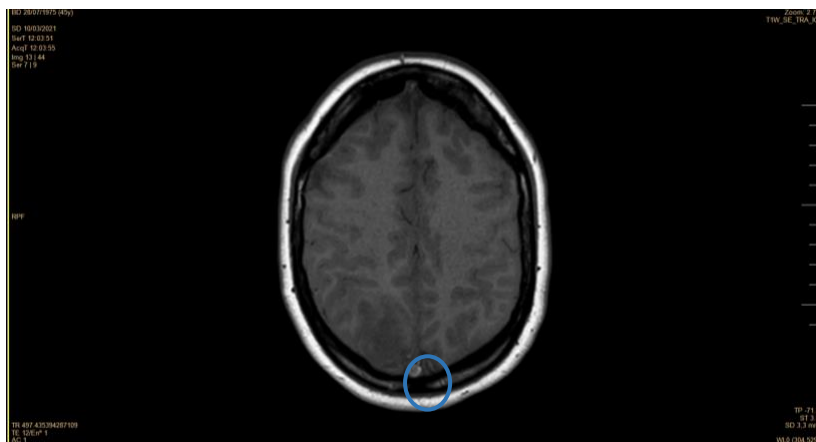


Imagen 2. VENGOLD axial. Hemorragia subaracnoidea e infarto (como signo de trombosis venosa cerebral)



*Imagen 3. T1 axial. Signo delta vacío o negativo, por opacificación de venas colaterales de drenaje del seno sagital que delimitan al trombo triangular en el interior del seno.*

En los días posteriores, se objetiva una mejoría progresiva del control de la cefalea presentada, que responde a analgesia oral. Por otro lado, persiste la diplopía binocular de características fluctuantes, con mejoría con respecto al inicio de los síntomas, tratada con oclusión ocular alternante y acetazolamida. La paciente, además, refiere inestabilidad de la marcha, sin objetivar ataxia.

Debido a la persistencia del cuadro clínico actual, aunque con objetivada mejoría clínica, se decide traslado a HUIJXXIII el día 13 de abril de 2021 para control estricto de su evolución.

Durante su ingreso se realiza una nueva RM que confirma los hallazgos de nuevas trombosis de venas corticales, ya subagudas, no detectadas en la RM inicial, con repermeabilización de senos venosos y estabilidad del infarto venoso.

Dada la buena evolución espontánea, con estabilidad clínica, se decide mantener el mismo tratamiento anticoagulante con fondaparinux 7.5mg. La paciente recibe el alta hospitalaria con seguimiento estrecho, programando una RM de control en una semana y seguimiento a consultas externas de neurología, hematología y medicina interna.

El 16 de junio de 2021 la paciente vuelve a acudir al servicio de urgencias por cefalea acompañada de miodesopsias a nivel temporal derecho y sensación de adormecimiento de extremidades inferiores. No refiere vómitos ni pérdida de consciencia.

En la exploración física, destaca la presencia de pupilas medias y reactivas, exploración de pares craneales sin alteraciones, fuerza y sensibilidad conservada en las cuatro extremidades, con campimetría por confrontación negativa, sin disimetría y Romberg negativo.

Se solicita un TC craneal que no evidencia patología intracraneal aguda y se visualiza la secuela vascular crónica parietal derecha ya conocida. Análíticamente, destaca un ratio TP de 1.25, un INR de 1.25 y unas plaquetas de 304.000/mL.

El 15 de junio se había realizado un angio-RM craneal como seguimiento de la afectación trombótica de la paciente en la que se confirma la trombosis de la vena frontal izquierda en fase subaguda, la trombosis de menor tamaño paramediales derechas y reperusión completa de la trombosis de senos

venosos laterales y transversos y seno venoso recto, sin poder asegurar que las trombosis detectadas sean de nueva aparición, pese al tratamiento con fondaparinux.

Siguiendo las guías clínicas del manejo de VITT del momento, se decide modificación del tratamiento anticoagulante, pautando un inhibidor del factor Xa (apixaban).

Debido a los antecedentes patológicos de la paciente, se realiza seguimiento por parte del servicio de Medicina Interna y Hematología del HUIJXXIII.

## **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Análíticamente, la paciente presentó una anemia que llegó a valores de Hb de 6,6 mg/dL, con reticulocitosis. El estudio del perfil férrico fue anodino y se cursó un estudio con valores de ácido fólico y vitamina B12 dentro de rango.

En el estudio inmunológico, los títulos de ANA fueron positivos, con unos valores en analíticas previas de 1/1280 que después descendieron a 1/640, con un patrón granular en ambos casos; los anti-DNAs fueron negativos, con un ENA positivo con anticuerpos antiRo60 de significado incierto. El factor reumatoide (FR), los anticuerpos anticardiolipina (ACA) IgG e IgM y el anticoagulante lúpico resultaron también negativos. En despistajes anteriores, el anti-PF4 obtuvo un resultado negativo, pero en la analítica sanguínea realizada el 31 de mayo de 2021 resultó positivo.

La determinación de los anti-GPI IgM e IgG en ocasiones previas habían sido positivos, siendo la última el 8 de marzo, y en la analítica del 31 de mayo obtuvieron un resultado negativo. Los anti-Beta2-glicoproteína IgG fueron negativos y los anti-beta2-glicoproteína IgM fueron positivos, con un valor de 27.3 CU (valores normales <20).

El estudio JAK2 no presentó alteraciones y el estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) inicialmente se informó como dudoso y a su repetición resultó negativo.

Por lo que respecta a las pruebas de imagen, en el PET-TC del día 17 de marzo no se evidenció actividad en paredes de grandes y medianos vasos que sugiera vasculitis activa ni lesiones ocupantes de espacio metabólicamente activas y en la ecocardiografía no se observaron alteraciones.

La última resonancia magnética (RM) realizada fue el 8 de abril, no se observan cambios en el infarto venoso parieto-occipital derecho respecto la RM previa, con resolución de la trombosis sagital (*Imagen 4*). Se confirma también la trombosis de la vena cortical frontal izquierda de 6 mm en fase subaguda y visible en difusión y T1 en forma de hiperseñal por trombo subagudo. Pequeñas venas corticales fronto-parietales paramediales derechas de 2 mm igualmente trombosadas de manera subaguda y manifestadas sólo en difusión, imperceptibles en T1. La repermeabilización de la vena cortical frontal izquierda resulta parcial (*Imagen 5*) y se presenta una ausencia de permeabilidad en

las venas corticales derechas. Se observa, además, un hiperealce dural de convexidad paramedial secundario a hiperemia venosa o estasis.



Imagen 4. T1 sagital. Resolución de la trombosis sagital, con paso de contraste.

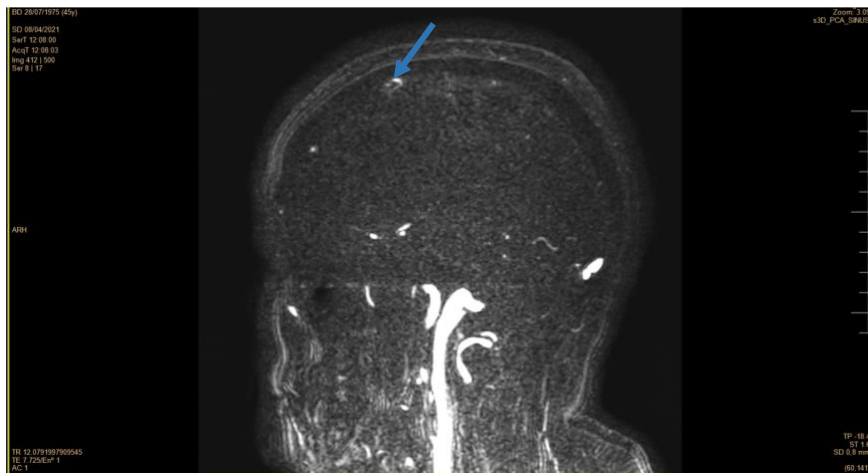


Imagen 5. T1 sagital. Trombosis vena cortical frontal izquierda.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por parte del servicio de Medicina Interna se planteó la posibilidad de encontrarnos delante de un síndrome antifosfolípido (SAF). Se propuso dicho diagnóstico diferencial por la posibilidad de poder tratarse de un desorden autoinmunitario con presencia de anticuerpos antifosfolípido y fenómenos trombóticos arteriales y/o venosos, abortos de repetición, nacimientos prematuros y/o trombocitopenia.

El SAF es un síndrome con mayor prevalencia en mujeres entre los 20 y 40 años y su sospecha analítica puede deberse al hallazgo de una prolongación en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Esta entidad se establece cuando se cumple al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio. La positividad múltiple mantiene una relación lineal con las manifestaciones clínicas del síndrome.

Consecuentemente, se valoró como etiología posible por compatibilidad del cuadro clínico que presentaba la paciente, aunque no existían antecedentes de abortos espontáneos de repetición (sólo había padecido un aborto del primer trimestre en 2015). Además, la determinación de anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína IgG e IgM habían resultado positivos únicamente en la segunda realización. En el reporte de casos realizado en el Instituto Nacional de Salud de Paraguay<sup>6</sup> se describieron casos de PTT secundaria a infección por SARS-CoV-2, por lo que era necesario valorar la posibilidad de ser un efecto adverso a la vacuna contra éste.

La PTT puede deberse a un déficit heredado grave de actividad plasmática de ADAMTS13, por mutación del gen *ADAMTS13*, pero con mayor frecuencia la PTT es adquirida y se debe a autoanticuerpos que inhiben la actividad plasmática de ADAMTS13, lo que se conoce como PTT mediada por el sistema inmune (PTTi). Los pacientes con PTT presentan trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y diferentes grados de daño orgánico. Por lo que encontraremos valores aumentados de lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta y reticulocitos con descenso de la haptoglobina, y prueba de Coombs negativa. La determinación de ADAMTS13, pues, es de gran utilidad para poder valorar esta entidad clínica como posible etiología del cuadro, aunque en la PTT secundaria a patología subyacente estos niveles podrían encontrarse normales.

En la paciente del presente caso se descartó tal entidad por no evidenciarse anemia hemolítica, aunque no se realizó frotis sanguíneo para descartar la presencia de esquistocitos. En la clínica de ésta tampoco se objetivó insuficiencia renal y la normalización del valor de las plaquetas posterior no sugiere una evidente compatibilidad con la PTT.

En cuanto al diagnóstico diferencial con el lupus eritematoso sistémico (LES), implica en muchas ocasiones una dificultad diagnóstica por su amplia sintomatología compatible.

Si aplicamos los criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de LES, la puntuación obtenida resultó de 4 puntos, derivándose de la presencia únicamente de trombocitopenia. La crisis tónico-clónica generalizada se presentó como causa secundaria a la HSA y los anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína IgG, junto con los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, resultaron negativos, con un estudio de complemento normal. Además, para establecer su diagnóstico es necesario que se obtengan unos títulos de ANAs mayores o iguales a 1/80, siendo los de la paciente de 1/640.

Aunque existía una trombocitopenia de origen desconocido, sospechosa de LES, era necesario obtener también parámetros inmunológicos compatibles. Consecuentemente, esta entidad podría descartarse

---

<sup>6</sup> Montiel, D. E. ., Torres Taboada, E., Taboada, V., Alderete, C., & Negri, L. (2021). Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a COVID-19. *Revista De Salud Publica Del Paraguay*, 11(1), 117–120. Recuperado a partir de <http://revistas.ins.gov.py/index.php/rspp/article/view/12>

inicialmente por no cumplir a priori criterios diagnósticos suficientes para establecerlo como la etiología del cuadro clínico de la paciente.

La trombosis venosa cerebral primaria se reservó como posible diagnóstico en caso de que no se encontraran posibles causas que hubieran podido precipitar la aparición de trombosis cerebral en la paciente. Esta entidad tiene un amplio espectro tanto clínico como fisiopatológico y el diagnóstico y manejo de estos pacientes no difiere del implementado en los que se identifica un origen causal<sup>7</sup>.

En el diagnóstico diferencial se incluyó la nueva entidad conocida como VIPIT que se citó por primera vez en marzo de 2021 en la revisión *A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination*<sup>8</sup>. En ésta se describían 9 casos de pacientes que habían desarrollado trombosis entre el cuarto y el 16 día post-vacunación con la vacuna AstraZeneca. Se valoró en este estudio la posibilidad de que se tratara de un trastorno protrombótico causado por la presencia de anticuerpos activadores de plaquetas dirigidos contra el factor plaquetario 4 (PF4), relacionado con la heparina y algunos desencadenantes ambientales, que resultó positivo.

El cuadro clínico que presentaban los pacientes incluidos en el estudio, consistente en una trombocitopenia moderada-grave y fenómenos trombóticos en localizaciones inusuales en la próxima semana después de la vacunación contra el SARS-CoV-2 por la vacuna AstraZeneca, sugirió la posibilidad de existir un trastorno clínicamente similar al inducido por heparina, en el que se activan anticuerpos que reconocen complejos multimoleculares entre PF4 y heparina aniónica.

La paciente del caso clínico expuesto se encontraba en el día 11 post-vacunación, presentando igualmente trombocitopenia importante con unos valores de 53.000/mL y trombosis venosas cerebrales, considerándose una localización atípica.

## HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN

La paciente cero que presentó sintomatología adversa a la vacuna fue diagnosticada por Sabine Eichinger, hematóloga de la Universidad de Viena, el 27 de febrero de 2021. Se trataba de una enfermera de 49 años que ya había consultado el día anterior por náuseas y malestar digestivo. Análiticamente presentaba un recuento de plaquetas bajo y las pruebas de imagen (TC) demostraron trombosis venosas y arteriales a nivel de abdomen. Esta situación acontece, típicamente, en la coagulación intravascular diseminada (CID), en la que existe una activación de la coagulación extrema

---

<sup>7</sup> Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr R, Buschnell C. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* [Online]. 2011 [citado 2 Abril 2022];42(4):1158–1192. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>

<sup>8</sup> Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. 2021.

y consumo exagerado de plaquetas. La CID se presenta habitualmente cuando el cuerpo está sometido a una infección grave o a una lesión cancerosa, escenarios que no se encontraron en la paciente. Falleció el día posterior.

Se consideró la posibilidad de que el cuadro clínico fuera un efecto secundario real de la vacuna AstraZeneca, determinando cuántos casos más podían existir, y se estudió qué conjunto de la población podía encontrarse en riesgo de padecerlo. Inicialmente, se observó que la mayoría de las personas que estaban en riesgo eran mujeres menores de 65 años. Esto se debía a que la población estudiada en los ensayos clínicos era menor de 65 años y la población seleccionada en diferentes países para recibir la vacuna fueron precisamente trabajadores con profesiones de riesgo (sanitarios y maestros), la mayoría de ellos mujeres. Aun así, esta regla no se cumplió en toda Europa, ya que, en Reino Unido, por ejemplo, no se adoptó esta estrategia vacunal y se utilizó en población de edad avanzada, lo que podría explicar la baja incidencia de eventos de coagulación inusuales en esa localización geográfica.

El 9 de abril de 2021 Sabine Eichinger y su equipo publicaron su segundo estudio referente a esta reacción adversa en el que se incluía un total de 11 pacientes con trombocitopenia o eventos trombóticos después de la vacunación con AstraZeneca. Fruto del estudio, se observó la tendencia de algunos pacientes a presentar a partir de los 5 a 16 días post-vacunación uno o más eventos trombóticos, salvo uno de ellos que presentó hemorragia intracraneal fatal. De la totalidad de los pacientes estudiados, 9 presentaron trombosis venosa cerebral, 3 trombosis venosa esplénica, 3 embolia pulmonar y 4 trombosis en otras localizaciones. De los análisis sanguíneos realizados a estos 11 pacientes, incluyendo muestras sanguíneas donadas a la investigación de eventos trombóticos asociados a vacunas, 28 de ellos que resultaron positivos para anticuerpos contra PF4-heparina dieron positivo también en el ensayo de activación plaquetaria en presencia de PF4 independiente de heparina. Por otra parte, la activación plaquetaria fue inhibida por niveles altos de heparina, anticuerpo monoclonal bloqueador del receptor Fc e inmunoglobulina 10 mg por mililitro.

Consecuentemente, se concluyó que la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 podría conllevar el desarrollo de trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4, que simularía clínicamente un cuadro de trombocitopenia autoinmune inducida por heparina<sup>9</sup>.

Simultáneamente, en el case report *Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination*, publicado por investigadores de Oslo (Suecia) el 9 de abril de 2021, se estudiaron 5 pacientes profesionales de la salud de entre 32 a 54 años que había sufrido trombosis venosa y trombocitopenia en los próximos 7 a 10 días después de recibir la primera dosis de la vacuna

---

<sup>9</sup> Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. New England Journal of Medicine. 2021;385(3):11.

AstraZeneca. La totalidad de pacientes estudiados presentaron niveles altos de anticuerpos contra PF4 en ausencia de exposición a heparina. Los cinco casos ocurridos en una población de más de 130000 vacunados se orientaron como trombopenia trombótica derivada de la administración de la vacuna AstraZeneca con patogenia similar a la trombopenia inducida por heparina.

Durante el seguimiento de estos pacientes se observaron niveles de D-dímero y fibrinógeno elevados en todos ellos, así como la proteína C-reactiva levemente elevada. El Screening de trombofilia que se realizó dio un resultado negativo y la determinación de los niveles de complemento (C1q, C4 y C3) y productos activadores (sC5b-9) fue normal.

La publicación de estos estudios permitió mejorar el diagnóstico y manejo terapéutico de la entidad con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y anticoagulación sin heparina (fondaparinux, danaparoid, inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa), estableciéndose a mediados de 2021.

En la publicación *Treatment and detection of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT)*<sup>10</sup>, realizada el 9 de junio, se describe como el uso de IGIV junto con tratamiento anticoagulante sin heparina en los primeros tres pacientes con VITT en Canadá provocó un aumento en el recuento de plaquetas. El efecto terapéutico se atribuyó a la acción inhibitoria de la activación plaquetaria de la IGIV, estimulada por los anticuerpos cuando se unen al PF4, y no tanto a la inhibición de la unión de los anticuerpos VITT al PF4. En el mismo estudio se demuestra, además, la posibilidad de utilizar el ensayo estándar de activación de plaquetas en las condiciones habituales, con la adición de PF4 en lugar de heparina, para el diagnóstico de VITT.

A medida que se va implementando el manejo terapéutico con la administración de IGIV y anticoagulantes diferentes de la heparina se van describiendo casos de pacientes en los que acontece una reversibilidad clínica, beneficiándose del tratamiento recibido. En mayo de 2021, por ejemplo, se publica en el *Journal of Neurology* un case report de un paciente varón de 29 años con trombosis venosa cerebral y trombosis de vena porta por la presencia de VITT confirmada. En este reporte se insta a realizar cuanto antes el inicio de tratamiento con IGIV seguido de argatroban, ya que presenta una vida media plasmática corta y la posibilidad de administración continua, no encontrando estos beneficios en otros anticoagulantes no derivados de heparina. La eficacia del tratamiento se controló

---

<sup>10</sup> Bourguignon A, Arnold D, Warkentin T, Smith J, Pannu T, Shrum J et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(8):720-728. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107051>

con medidas periódicas y frecuentes del TTPA, que debe estar alargado, hasta 1.5 veces el valor normal (50-60 segundos)<sup>11</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

El paralelismo con el mecanismo fisiopatológico observado en la trombocitopenia inducida por heparina se basa en la presencia de anticuerpos anti-PF4. La PF4 es una proteína cargada positivamente localizada en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas, que se libera en el plasma cuando son activadas. Cuando en el mismo medio coexiste PF4 y heparina, éstos se unen formando un complejo y la conformación de PF4 cambia, exponiéndose un nuevo antígeno que conlleva la generación de autoanticuerpos IgG contra este complejo. La formación de autoanticuerpos da lugar a la aparición de nuevos complejos constituidos por PF4, heparina y autoanticuerpos IgG y que, a su vez, tendrán la capacidad de activar numerosos receptores Fc $\gamma$ R1a en las plaquetas, provocando la señalización intracelular, la biosíntesis de tromboxano, la activación plaquetaria y su agregación. De tal manera, las plaquetas activadas se degranulan y liberan más moléculas de PF4 y micropartículas procoagulantes en el plasma, responsables del aumento de la generación de trombina. Los anticuerpos HIT activan también monocitos y células endoteliales que conducen a una generación acelerada de trombina a través de la expresión de factor tisular. La retroalimentación positiva que se establece dará lugar a un estado de hipercoagulabilidad y trombosis.

Debemos, sin embargo, diferenciar entre la trombocitopenia observada ante la exposición a heparina de la que se observó en los pacientes vacunados. Por lo que respecta a la primera, la trombocitopenia resulta de la eliminación de plaquetas activadas y plaquetas recubiertas de anticuerpos por los macrófagos del sistema reticuloendotelial. En el caso del VIPIT, los autoanticuerpos formados no han resultado de la exposición a heparina, estableciéndose la posibilidad de que un polianión no identificado en las vacunas adenovirales o expresada por las células infectadas por la vacuna sea vinculante para PF4 y, además, el epítipo de PF4 difiere del reconocido por los anticuerpos presentes en la trombocitopenia inducida por heparina<sup>12</sup>.

La vacuna AstraZeneca contiene vectores víricos no replicantes, por lo que utiliza un adenovirus modificado para poder entregar el código genético al antígeno (proteínas spike en la superficie del

---

<sup>11</sup> Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz W, Greeve I. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *Journal of Neurology*. 2021;268(12):4483-4485.

<sup>12</sup> Rizk J, Gupta A, Sardar P, Henry B, Lewin J, Lippi G et al. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. *JAMA Cardiology*. 2021;6(12):1451. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt>

SARS-CoV-2) hacia las células humanas. Así pues, se infectan las células para que adquieran la capacidad de producir grandes cantidades de antígeno de vacuna, insertando el material genético viral dentro de los núcleos celulares y provocando que las células fabriquen antígeno viral como si de sus propias proteínas se tratase. Esos antígenos fabricados por nuestras células se presentan en su superficie siguiendo el curso natural de la dinámica celular, facilitando que las células inmunológicas detecten el antígeno ajeno y se lleve a cabo la respuesta inmunitaria celular mediada por células T y la generación de anticuerpos por células B originada también en la infección natural.

La fisiopatología de la VITT fue detallada en la revisión *Cerebral Venous Thrombosis Developing after COVID-19 Vaccination: VITT, VATT, TTS, and More*, publicada en octubre de 2021. Se establece entonces que los anticuerpos anti-PF4 son los principales conductores de esta patología, siendo secundario cualquier factor protrombótico que pueda estar presente.

Paralelamente y a consecuencia de la generación de anticuerpos anti-PF4, se producirá una activación pancelular, consistente en no solo la activación plaquetaria directa y las reacciones de coagulación, sino también en la activación de monocitos y células endoteliales, que provocan la expresión de factor tisular y de los neutrófilos, liberando traps extracelulares neutrofílicos (NETs). Todo ello aumentará exponencialmente el riesgo trombótico<sup>13</sup>.

Según Goldmans y Hermans, tras la inyección de la vacuna intramuscular basada en adenovirus contra el SARS-CoV-2, las células endoteliales se infectan y sintetizan proteínas spike, que podrían unirse a proteoglicanos de heparán sulfato en el lado luminal o ser liberadas por las mismas células lesionadas. Si fueran liberadas, las proteínas spike podrían unirse a la enzima convertasa de angiotensina II en la superficie plaquetaria, estimulando la liberación a su vez de factores PF4 y contribuyendo en la inmunogenización y formación de anticuerpos anti-PF4.

---

<sup>13</sup> Warkentin T, Cuker A. COVID-19: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Seminars in Hematology*. 2022;59(2):57-58.

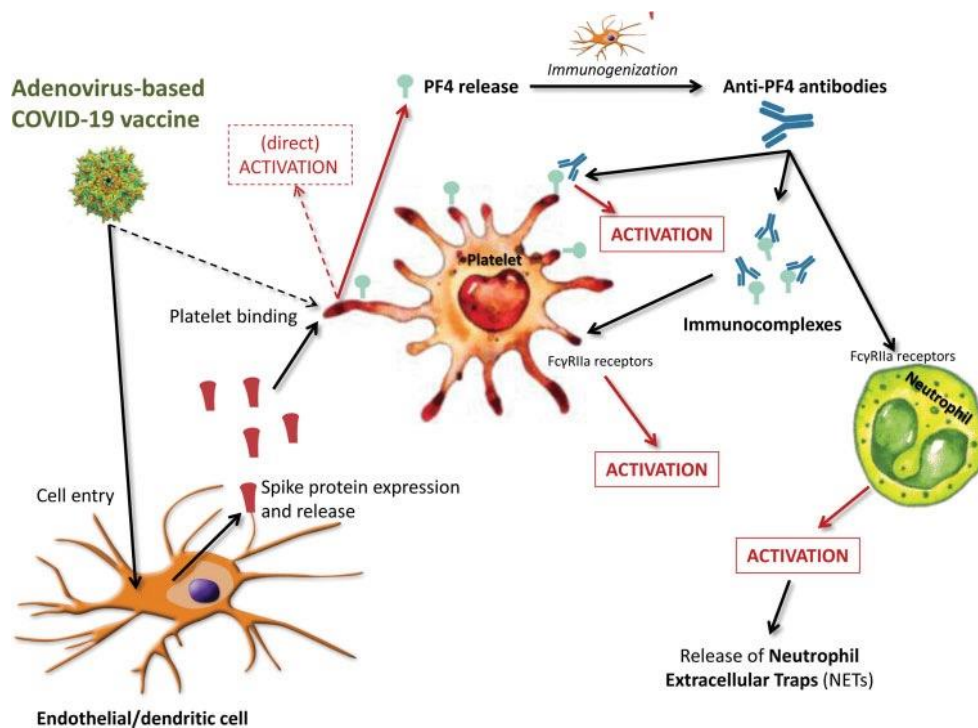


Fig.<sup>14</sup>

Teniendo en cuenta la actualidad científica respecto a la fisiopatología de VITT, el estudio alemán publicado en diciembre de 2021 *Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*<sup>15</sup>, se puede sugerir la existencia de un mecanismo de 2 pasos subyacente a la trombosis generada en la VIPIT. La reacción inicial es debida a la formación de complejos, compuestos por PF4, componentes de la vacuna y los neoantígenos derivados de su interacción, que producen una señal inmunológica que activa procesos inflamatorios. Posteriormente, en algunos receptores de la vacuna los complejos ADV-PF4 son fagocitados por los macrófagos esplénicos y se induce la activación de las células B, que producirán autoanticuerpos anti-FP4 a título alto y que, a su vez, se unen a las plaquetas y las activan. Los anticuerpos anti-PF4, junto con las plaquetas y los neutrófilos activados, liberan NETs, resultando en la trombosis de VITT. En estudios de mutagénesis se demuestra que los anticuerpos anti-PF4 inducen también la agregación de PF4, conduciendo a la activación y agregación plaquetaria.

Además, contaminantes de proteínas de la vacuna pueden tener el potencial de inducir una coseñal inflamatoria que mejoraría las respuestas de las células B. De tal forma, la respuesta inflamatoria proporciona un coestímulo para la producción de anticuerpos anti-PF4 por parte de las células B

<sup>14</sup> Lippi G, Favaloro E. Cerebral Venous Thrombosis Developing after COVID-19 Vaccination: VITT, VATT, TTS, and More. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;48(01):008-014.

<sup>15</sup> Greinacher A, Selleng K, Palankar R, Wesche J, Handtke S, Wolff M et al. *Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*. 2021.

preformadas en HIT. El Western Blot utilizado en el estudio reveló que la vacunación puede aumentar los títulos de anticuerpos preformados, uniéndose a una serie de componentes de la vacuna.

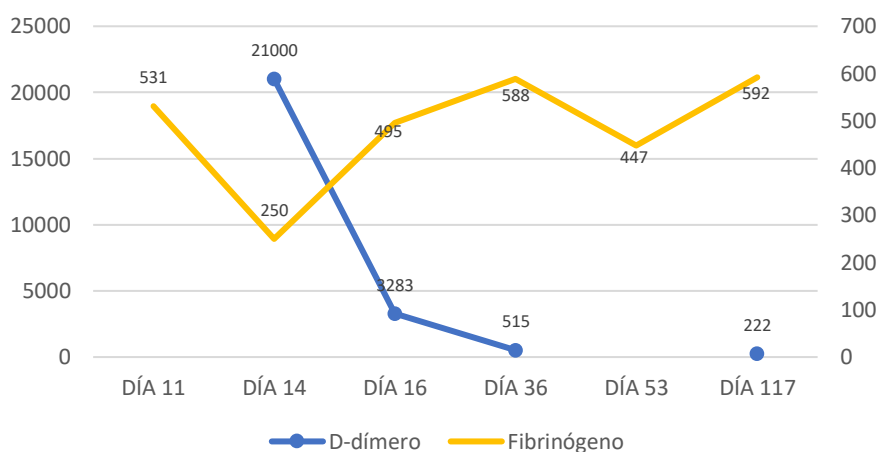
## EVOLUCIÓN DEL CASO

Tanto el dímero-D, como el fibrinógeno, como la proteína C-reactiva son valores que se presentan como marcadores inespecíficos de procesos biológicos por la gran variedad de situaciones clínicas que pueden alterar sus niveles.

Por un lado, el D-dímero se genera a partir de la acción de la plasmina, degradando la fibrina, y su principal utilidad se centra en su gran valor predictivo negativo para descartar la presencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con una sospecha baja-moderada. Cabe puntualizar que sus niveles en la población no son nulos, que aumentan con la edad y en situaciones clínicas distintas a episodios tromboembólicos como la coagulopatía intravascular diseminada, la enfermedad renal y hepática, el síndrome de distrés respiratorio, neoplasias, cirugías recientes, procesos inflamatorios y en la reabsorción de hematomas o hemorragias. Así pues, su interpretación debe estar sujeta a la condición fisiopatológica del paciente.

El fibrinógeno es una glicoproteína soluble del plasma que actúa como sustrato de la trombina para la formación de fibrina. Se considera un reactante de fase aguda y su elevación ha sido relacionada con la inflamación y/o infección, como en la enfermedad aterosclerótica, entre otras.

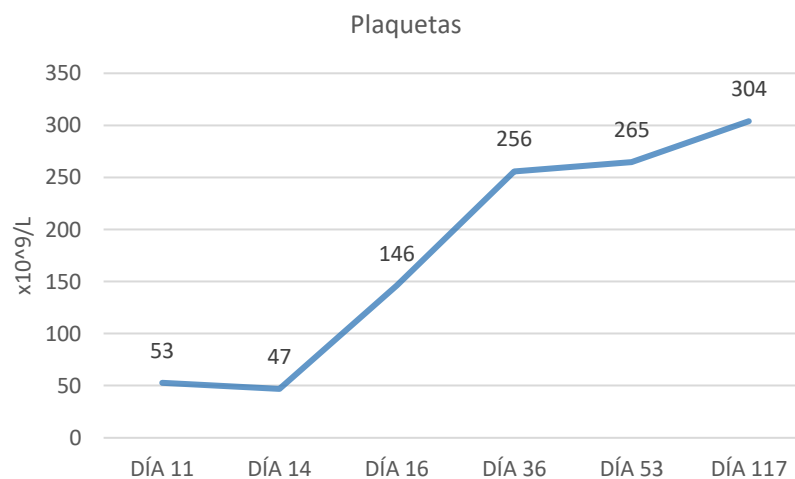
En el siguiente gráfico se exponen las variaciones en los valores de fibrinógeno y D-dímero de la paciente.



Los valores iniciales de dímero-D muy elevados están en sintonía con los hallazgos descritos en otros pacientes con VITT, siendo uno de los marcadores analíticos del proceso. Se observa una disminución de estos durante la evolución, una vez instaurado el tratamiento anticoagulante.

Por lo que respecta a los niveles de fibrinógeno de la paciente estudiada, no podemos establecer una relación directa clara entre el evento trombótico sufrido por esta y la variación consecuente de este valor analítico, coincidiendo con la literatura de su poca especificidad.

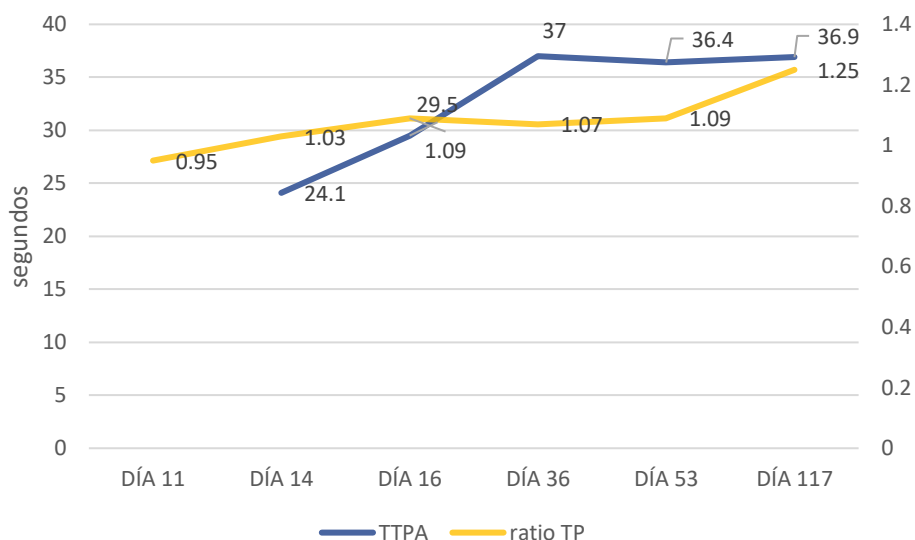
En el siguiente gráfico se observa la evolución en los niveles de plaquetas que la paciente del caso clínico expuesto obtuvo a los 11, 14, 16, 36, 53 y 117 días después de ser vacunada por AstraZeneca. Observamos, pues cómo en el onceavo día post-vacunación la paciente presentaba una plaquetopenia moderada con unos valores de  $53 \times 10^9/L$ . En los próximos controles fue observada una recuperación de estos valores, entrando en rango normal entre el día 16 y el 36.



Estos hallazgos coinciden con los observados por ambos estudios observacionales dirigidos por Sabine Eichinger, en los que todos los pacientes reportados presentaron cierto grado de plaquetopenia, en contexto de la presencia de anticuerpos anti-PF4 activadores de plaquetas, generando su consecuente consumo.

La recuperación plaquetaria observada en nuestra paciente se hizo presente después de iniciar tratamiento con un antitrombótico inhibidor selectivo del factor Xa (fondaparinux) el 5 de marzo de 2021, coincidiendo con otros estudios en los que el valor de plaquetas aumentaba de manera considerable a partir de las 48 horas.

En el siguiente gráfico observamos las variaciones que experimentaron los valores de ratio TP y TTPA (en segundos) de la paciente expuesta.



Podemos observar el incremento tanto de TTPA como de la ratio TP a medida que evoluciona el cuadro, teniendo en cuenta el tratamiento anticoagulante con HBPM que se inició el 2 de marzo de 2021.

Por aquel entonces, la Sociedad de Investigación de Trombosis y Hemostasia (Alemania) publicó una guía clínica en abril de 2021 para el diagnóstico y tratamiento del VITT<sup>16</sup> teniendo en cuenta la información de la que se disponía en aquel entonces. En ésta se instaba a seguir un algoritmo diagnóstico en el cual la primera prueba a realizar debía ser la detección de anticuerpos anti-PF4/heparina. Si la detección resultaba negativa se podía descartar una causa inmunológica específica de trombosis o trombocitopenia similar a la inducida por heparina y si, por otro lado, resultaba positiva se debía solicitar un ensayo clásico de activación plaquetaria inducida por heparina (HIPA) o un ensayo de liberación de serotonina, como prueba funcional confirmatoria. Estos dos ensayos clínicos detectan anticuerpos fisiopatológicamente importantes que activan las plaquetas dependientes o independientes de la heparina exógena. Un resultado positivo en cualquiera de los ensayos, en ausencia de exposición previa a la heparina, establecería el diagnóstico de HIT autoinmune. En el caso de que ninguno de estos dos ensayos confirme la HIT, es necesario solicitar un ensayo HIPA modificado, detectando anticuerpos fisiopatológicamente relevantes y mostrando un patrón de reacción diferente al observado en la HIT. Así pues, un HIPA modificado positivo establecería el diagnóstico de VITT.

Paralelamente, la Sociedad Americana de Hematología (ASH) publicó en Enero 2022 los criterios diagnósticos necesarios para confirmar la presencia de VITT, siendo éstos: administración de la vacuna contra COVID de 4 a 42 días antes de la aparición de síntomas, cualquier trombosis

<sup>16</sup> Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hämostaseologie. 2021.

venosa o arterial (mayoritariamente cerebral o abdominal), trombocitopenia con valores de plaquetas  $<150 \times 10^9/L$ , detección de anticuerpos PF4 mediante ELISA y valores de D-dímero significativamente elevados (más de 4 veces el límite superior de la normalidad). Todos los criterios deben estar presentes para establecer el diagnóstico y el tratamiento deberá iniciarse cuanto antes.

En el caso de nuestra paciente, el diagnóstico de certeza no pudo realizarse en un primer momento debido a la inexistencia de recursos analíticos suficientes como para llevar a cabo la detección de anticuerpos responsables de su cuadro clínico. El diagnóstico definitivo se obtuvo en junio de 2021.

El tratamiento que se estableció fue dirigido como si de una HIT se tratara, administrando inicialmente HBPM intravenosa, pasando después a fondaparinux. En la guía clínica publicada por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en abril recomendaba tanto en pacientes diagnosticados de HIT como VIPIT confirmados y trombosis en localizaciones atípicas el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) a dosis altas de 1g/kg de peso corporal al día durante dos días consecutivos para interrumpir el mecanismo protrombótico activado y, paralelamente, el tratamiento de la trombosis con anticoagulación. En aquel momento se planteaba la posibilidad de tratar con anticoagulación parenteral con heparina en aquellos pacientes diagnosticados de VIPIT, no siendo posible en HIT. En la paciente del presente caso clínico no se inició la administración de IGIV a altas dosis porque las guías de tratamiento surgieron posteriormente, cuando la paciente ya presentaba unos valores de plaquetas dentro del rango de normalidad.

La reversibilidad radiológica del cuadro trombótico y la recuperación funcional de la paciente se manifestaron unos meses después.

## **CONCLUSIONES**

El caso expuesto permite objetivar el reto diagnóstico y terapéutico que supuso la aparición del nuevo cuadro clínico tras la vacunación con AstraZeneca.

La relación de causalidad entre los eventos trombóticos en localizaciones atípicas y la trombopenia en pacientes en los que se administró vacunas de vectores no replicantes de adenovirus se estableció cuando se demostró la presencia de anticuerpos anti-PF4 como causa directa de la entidad.

El desafío diagnóstico se manifestó cuando se reconoció la VIPIT como una entidad derivada de la vacunación con AstraZeneca en la que la positividad de anticuerpos anti-PF4 marcaba

posiblemente uno de los criterios imprescindibles de su diagnóstico. En ese momento no existían pruebas analíticas que pudieran establecer un diagnóstico y, consecuentemente, el manejo terapéutico eficaz llegó tarde en muchos de los primeros pacientes afectos.

La ciencia no para ni espera. Intenta, fracasa, persevera, revisa, mejora, perfecciona. En la autocorrección se encuentra el progreso y, si miramos hacia atrás, los esfuerzos económicos y humanos que se realizaron permitieron conseguir un manejo clínico adecuado en un tiempo récord. Es medicina, pero a veces parece ciencia ficción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020. *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID-19 Virtual Press conference transcript - 12 October 2020 [Online]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-virtual-press-conference-transcript---12-october-2020>
3. 1º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [citado 6 Enero 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/1o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19-25-01-2021/>
4. 4º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [citado el 11 Enero 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/4o-informe-de-farmacovigilancia-sobre-vacunas-covid-19/>
5. Vaxzevria (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis.. [Internet]. Conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). 2021. [citado el 21 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-actualizacion-sobre-el-riesgo-de-trombosis/>
6. Montiel, D. E. ., Torres Taboada, E., Taboada, V., Alderete, C., & Negri, L. (2021). Púrpura trombocitopénica trombótica asociada a COVID-19. *Revista De Salud Publica Del Paraguay*, 11(1), 117–120. Recuperado a partir de <http://revistas.ins.gov.py/index.php/rspp/article/view/12>
7. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr R, Buschnell C. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* [Online]. 2011 [citado 2 Abril 2022];42(4):1158–1192. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>

8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin T, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. 2021.
9. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(3):11.
10. Bourguignon A, Arnold D, Warkentin T, Smith J, Pannu T, Shrum J et al. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(8):720-728. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107051>
11. Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz W, Greeve I. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *Journal of Neurology*. 2021;268(12):4483-4485.
12. Rizk J, Gupta A, Sardar P, Henry B, Lewin J, Lippi G et al. Clinical Characteristics and Pharmacological Management of COVID-19 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia With Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Review. *JAMA Cardiology*. 2021;6(12):1451. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt>
13. Warkentin T, Cuker A. COVID-19: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Seminars in Hematology*. 2022;59(2):57-58.
14. Lippi G, Favaloro E. Cerebral Venous Thrombosis Developing after COVID-19 Vaccination: VITT, VATT, TTS, and More. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;48(01):008-014.
15. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, Wesche J, Handtke S, Wolff M et al. *Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*. 2021.
16. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hämostaseologie*. 2021.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecer a todos aquellos que de manera presente o no han ayudado a la realización del presente trabajo.

En primer lugar, a mi tutora, la Dra Aguinaco. Por la paciencia, el apoyo y atención constante. A la paciente que se ha prestado voluntaria, por su generosidad y amabilidad. Ha sido una lección de superación aplicable a muchos aspectos vitales.

A familiares y amigos. A los que están y a los que ya no.

Gracias.

## ANEXO

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con el propósito de obtener y utilizar datos referidos a su historia clínica, como objeto de estudio del evento trombótico padecido y de su posible etiología.

Investigadores principales: Laura Pasanau Miró; Dra. Reyes Aguinaco Culebras; Dr Josep Sarrá Escarré

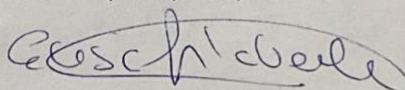
Centro: Hospital Universitari Joan XXIII

1. Declaro que he leído la Hoja de Información al Participante sobre el estudio citado y acepto participar en él.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al Participante y una copia de este Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos del mismo.
3. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
4. Sé que se mantendrá la confidencialidad de mis datos.
5. El consentimiento lo otorgo de manera voluntaria y sé que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento del mismo, por cualquier razón y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

Yo, [REDACTED], con DNI [REDACTED], En calidad de paciente objeto del trabajo de fin de grado de ..... *Medicina* ..... con DNI [REDACTED], concedo permiso para la realización del mismo.

Fecha: *15/06/2021*

Firma del participante/paciente:



Así mismo, Laura Pasanau Miró, autora del trabajo, se compromete a que en toda la extensión del mismo se garantice la confidencialidad del paciente, ocultando tanto su rostro en fotografías, como sus datos filiales, de tal manera que si el trabajo es publicado en algún medio de divulgación científica o en la base de datos propia de la universidad nadie podrá identificar al paciente que ha sido objeto de este estudio.

Fecha: *15/06/2021*

Firma del Investigador o la persona que proporciona la hoja de consentimiento:

