

Mar Botella Folch

**PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA SECUNDARIA A
VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2: ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS
CASOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN XXIII**

TRABAJO FIN DE GRADO

Dirigido por: Dra. María Reyes Aguinaco Culebras y Dr. Josep Sarra Escarre.

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

Junio de 2022

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: FACULTAD DE MEDICINA

NOM DE L'ALUMNE: MAR BOTELLA TOLCH.

TÍTOL DEL TREBALL: PÚRPURA TROMBOCITOPÈNICA IDIOPÀTICA SECUNDÀRIA A VACUNACIÓ CONTRA SARS-COV-2: ANÀLISIS DE LA EVOLUCIÓ DE LOS CASOS ATENDIDOS EN EL HJY XIII.

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	9
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	9
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	9
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	9
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<u>Comentaris del tutor si s'escau</u> Muy buen trabajo.	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	9.55

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:** REYES AGUINACO CULEBRAS

Tarazona, a 30 de Mayo de 2022

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT / RESUM	4
2. PALABRAS CLAVES Y ABREVIATURAS.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
3.1. SARS-CoV-2	
3.1.1. Compromiso pulmonar	
3.1.2. Manifestaciones cardiovasculares	
3.1.3. Implicación gastrointestinal y hepática	
3.1.4. Manifestaciones neurológicas	
3.1.5. Manifestaciones hematológicas	
3.2. Vacunas contra SARS-CoV-2	
3.3. Efectos adversos de las vacunas	
4. HIPÓTESIS.....	12
5. OBJETIVOS.....	12
5.1. Objetivo principal	
5.2. Objetivos secundarios	
6. PRESENTACIÓN DE CASOS.....	13
6.1. Paciente procedente de El Vendrell	13
6.1.1. Datos de vacunación y antecedentes médicos de interés	
6.1.2. Informe de urgencias, derivación e ingreso en el centro	
6.1.3. Evolución a su ingreso	
6.1.4. Seguimiento en consultas externas de hematología	
6.2. Paciente procedente de Mora la Nova	15
6.2.1. Datos de vacunación y antecedentes médicos de interés	
6.2.2. Informe de SEM e ingreso en el centro	
6.2.3. Evolución a su ingreso	
6.2.4. Seguimiento en consultas externas tras alta	
6.2.5. Reingreso	
6.2.6. Control consultas externas tras alta	
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
8. DISCUSIÓN.....	21
8.1. Púrpura trombocitopénica idiopática	
8.1.1. Epidemiología	
8.1.2. Patogenia de la PTI	
8.1.3. Manifestaciones clínicas	
8.1.4. Diagnóstico de la PTI	
8.1.5. Tratamiento de la PTI	
8.1.5.1. Tratamiento de primera línea	
8.1.5.2. Tratamiento de segunda línea	
8.1.5.3.	
8.2. Análisis de los casos presentados	
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
10. CONCLUSIONES.....	29
11. BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. RESUMEN

En marzo de 2020, la OMS declara una situación de pandemia por la expansión del SARS-CoV-2 procedente de Wuhan, China. Se inicia así el despliegue de la vacunación contra el mismo, con el fin de disminuir los requerimientos asistenciales sanitarios, morbilidades y mortalidad causados por la infección. Cerca de 5.000 millones de personas han recibido al menos una dosis de las vacunas desarrolladas por diversos laboratorios, lo que claramente se ha visto reflejado en la disminución de gravedad de la infección. Ahora bien, hay que recordar, que a parte de sus evidentes beneficios, la vacunación conlleva una serie de efectos secundarios, por lo que es deber del personal sanitario dar voz de alarma en el Sistema para reportar Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS) con el fin de mejorar la calidad asistencial y optimizar la red de vigilancia activa. Entre estos efectos secundarios, encontramos la presentación de algunos casos de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, en varias partes del mundo. En este documento se realiza un análisis de los dos casos atendidos en el Hospital Universitario Juan XXIII de Tarragona. Ambos pacientes iniciaron sintomatología de sangrado en los 20 días posteriores a la vacunación, presentando recuentos plaquetarios menores a 5.000. Fueron ingresados y recibieron tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas y corticoterapia en la planta de hematología, realizándose un seguimiento posterior en consultas externas. Ante la refractariedad de la trombopenia, se inició tratamiento con análogos de la trombopoyetina, consiguiendo de forma paulatina un aumento de recuentos plaquetarios manteniéndose los pacientes libres de clínica hematológica.

1. ABSTRACT

On May 2020, a pandemic situation was declared by the WHO due to the spread of SARS-CoV-2 from Wuhan, China. This begins the launch of vaccination against it, in order to reduce the health care requirements, morbidities and mortality caused by infection. Nearly 5 billion people have received at least one dose of the vaccines developed by various laboratories, which has clearly been reflected in the decrease in the severity of the infection. However, it must be noted that apart from its obvious benefits, vaccination entails a series of side effects, so it is the duty of health personnel to raise the alarm in the System to report Adverse Reactions to Vaccines (VAERS) in order to improve the quality of care and optimize the active surveillance network. Among these side effects, we find the presentation of some cases of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, in various parts of the world. This document analyzes the two cases treated at the Juan XXIII University Hospital in Tarragona. Both patients began symptoms of bleeding in the 20 days after vaccination presenting platelet counts less than 5,000. They were admitted and treated with intravenous immunoglobulins and corticotherapy in the hematology plant, and were subsequently followed up in outpatient consultations. Given the refractoriness of thrombopenia, treatment with thrombopoietin analogues was initiated, gradually achieving an increase in platelet counts, keeping patients free of hematological clinic.

1. RESUM

Al març de 2020, l'OMS declara una situació de pandèmia per l'expansió del SARS-CoV-2 procedent de Wuhan, Xina. S'inicia així el desplegament de la vacunació contra aquest, amb la finalitat de disminuir els requeriments assistencials sanitaris, morbiditats i mortalitat causats per la infecció. Prop de 5.000 milions de persones han rebut almenys una dosi de les vacunes desenvolupades per diversos laboratoris, la qual cosa clarament s'ha vist reflectit en la disminució de gravetat de la infecció. Ara bé, cal recordar, que a part dels seus evidents beneficis, la vacunació comporta una sèrie d'efectes secundaris, per la qual cosa és deure del personal sanitari donar veu d'alarma en el Sistema per a reportar Reaccions Adverses a les Vacunes (VAERS) amb la finalitat de millorar la qualitat assistencial i optimitzar la xarxa de vigilància activa. Entre aquests efectes secundaris, trobem la presentació d'alguns casos de Porpra Trombocitopènica Idiopàtica, en diverses parts del món. En aquest document es realitza una anàlisi dels dos casos atesos a l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona. Tots dos pacients van iniciar simptomatologia de sagnat en els 20 dies posteriors a la vacunació presentant recomptes plaquetaris menors a 5.000. Van ser ingressats i van rebre tractament amb immunoglobulines intravenoses i corticoteràpia a la planta d'hematologia, realitzant-se un seguiment posterior a consultes externes. Davant la refractarietat de la trombopenia, es va iniciar tractament amb anàlegs de la trombopoyetina, aconseguint de manera gradual un augment de recomptes plaquetaris mantenint-se els pacients lliures de clínica hematològica.

2. PALABRAS CLAVE Y ABREVIATURAS

COVID-19: enfermedad infecciosa producida por el virus SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2: virus de la familia coronavirus responsable de la enfermedad COVID-19.

PTI: Púrpura Trombocitopénica Inmune.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo.

MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.

VAERS: Sistema para Reportar Reacciones Adversas a las Vacunas.

COMINARTY®: Vacuna contra SARS-CoV-2 comercializada por el laboratorio Pfizer-BioNTech.

SPIKEVAX®: Vacuna contra SARS-CoV-2 comercializada por el laboratorio Moderna.

VAXZEVRIA®: Vacuna contra SARS-CoV-2 comercializada por el laboratorio Astra Zeneca.

IVIG: Inmunoglobulinas administradas por vía intravenosa.

TPO-RA: Agonistas del receptor de la trombopoyetina.

ELTROMBOPAG (REVOLADE®): fármaco análogo del receptor de la trombopoyetina, administración por vía oral.

ROMIPLOSTIN: fármaco análogo del receptor de la trombopoyetina, administración inyectable.

3. INTRODUCCIÓN

En noviembre de 2019 se comenzaron a detectar en Wuhan, China, un aumento de casos de neumonía provocada por el Coronavirus SARS-2 (SARS-CoV-2). Ante la expansión del microorganismo y el número creciente de casos a nivel mundial, a principios del mes de marzo de 2020, la OMS declara una situación de pandemia.

Dadas las oleadas con aumentos de casos, colapsos hospitalarios y creciente número de muertes, se comenzó la búsqueda de una vacuna que pudiera acabar con la expansión de la enfermedad.

El 21 de diciembre de 2020, la EMA aprueba la administración de la primera vacuna del laboratorio Pfizer-BioNTech (Comirnaty®) El 6 de enero de 2021, la EMA aprueba también la vacuna de Moderna (SpikeVax®) y posteriormente las de los laboratorios AstraZeneca (Vaxzevria®) o Janssen.

A día de hoy, el número de infectados a nivel mundial ronda los 530 millones y se han registrado cerca de 6,29 millones de muertes. Ante estas cifras, la OMS intenta promover la vacunación del máximo número de población. Como ya sabemos, la vacunación aparte de su evidente beneficio, también conlleva una serie de efectos adversos. En este trabajo se expone la probable asociación de la vacunación con dos casos de púrpura trombopénica inmune (PTI).

3.1. SARS-CoV-2

La familia del coronavirus pertenece al grupo de los virus ARN monocatenario positivo, subfamilia *Orthocoronavirae*. Los géneros más conocidos y extendidos son el *Alfacoronavirus* y *Betacoronavirus*, ya que causan diferentes afectaciones en especies de mamíferos. En los humanos son responsables de diversas infecciones respiratorias y gástricas. Más concretamente, la especie humana se ha visto afectada por la presentación de microorganismos: SARS que fue aislado en 2002, el MERS aislado en 2012 y el que más impacto ha tenido, el SARS-CoV-2, que es el virus responsable de la enfermedad COVID-19, causante de la pandemia actual.

En cuanto al SARS-CoV-2, es altamente transmisible, con un amplio tropismo tisular, el cual se piensa que es el responsable de que se perpetúe la pandemia. Su transmisión por gotitas respiratorias mayores de 5 micrómetros es el modo de expansión más característico. El periodo de incubación es rápido, dependiendo de la variante de SARS-CoV-2, éste puede oscilar entre los 4 días aproximadamente, a los 10. El cuadro clínico más característico está formado por: fiebre, tos seca, disnea, dolor de garganta, fatiga, mialgias, anosmia, disgeusia, congestión y rinorrea. Desde la presencia de las variantes delta y ómicron, también causa afectación gastrointestinal aguda.⁽¹⁾ En los casos más severos, el paciente termina desarrollando un distrés respiratorio con insuficiencia respiratoria grave que, en muchas ocasiones, requiere de manejo en unidades de cuidados intensivos.⁽¹⁾

Se ha descrito que las manifestaciones de COVID-19 en humanos implican múltiples sistemas corporales con varios grados de afectación y severidad. Tanto las manifestaciones del tracto respiratorio superior como las del inferior suelen ser las más notorias en pacientes no asintomáticos, además de los síntomas sistémicos que son los más frecuentes

independientemente de la gravedad de la enfermedad. ⁽²⁾ A continuación se expondrán las afectaciones más características en diferentes sistemas.

3.1.1. COMPROMISO PULMONAR

La afectación pulmonar asociada a la infección por SARS-CoV-2 varía desde ausencia de síntomas o neumonía leve hasta hipoxia grave asociada a la enfermedad, enfermedad crítica asociada con shock, insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico o muerte. Los pacientes pueden presentar tos seca, fiebre, producción de esputo, fatiga, y disnea. Entre los pacientes hospitalizados, de 20 a 40 % desarrollarán un Síndrome de Distrés Respiratorio (SDRA). ⁽²⁾

En base a los datos recopilados con el SARS-CoV, cuyo genoma es altamente homólogo al SARS-CoV-2, se plantea la hipótesis de que el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina humana 2 (ACE2) es el principal receptor funcional para el SARS-CoV-2. El receptor ACE2 se expresa en el lado apical de las células epiteliales alveolares tipo II del espacio alveolar, y la gran superficie del pulmón sirve como reservorio para la unión y replicación viral, lo que explica el tropismo del SARS-CoV-2 y la vulnerabilidad pulmonar detectada. ^(1, 2)

3.1.2. MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Entre los pacientes con COVID-19, las comorbilidades cardiovasculares subyacentes, incluida la hipertensión, la diabetes y especialmente las enfermedades cardiovasculares, se han asociado con resultados adversos, mientras que la aparición de complicaciones cardiovasculares, incluida la lesión miocárdica, la insuficiencia cardíaca y las arritmias, se ha asociado con una mayor mortalidad. La presencia de obesidad, también se asocia con resultados cardiovasculares adversos. Entre otras, la evidencia de daño miocárdico o miocarditis fulminante han sido hallazgos notables. Además, una proporción no despreciable de pacientes con COVID-19 parece experimentar un estado hiperinflamatorio, en el que las citoquinas inflamatorias y otros marcadores aumentan notablemente, estimulan la expresión de macrófagos y moléculas de adhesión de leucocitos en las células endoteliales de las lesiones ateroscleróticas subyacentes, haciéndolas más vulnerables a la interrupción y aumentando la posibilidad de un síndrome coronario agudo clínicamente evidente. ⁽²⁾

3.1.3. IMPLICACIÓN GASTROINTESTINAL Y HEPÁTICA

Estudios recientes ⁽³⁾, han mostrado un número creciente de pacientes que refieren manifestaciones gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal. El tiempo desde el inicio de los síntomas gastrointestinales hasta la presentación en el hospital a menudo se retrasa en comparación con los síntomas respiratorios. Se ha observado que el ARN del SARS-CoV-2 se puede detectar en la materia fecal durante un período prolongado, incluso después de que las muestras respiratorias hayan dado negativo y los pacientes estén asintomáticos.

3.1.4. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Estudios recientes ⁽⁴⁾ informaron que más de un tercio de los pacientes infectados desarrollaron un amplio espectro de síntomas neurológicos que afectan el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) y los músculos esqueléticos. En cada caso, hay que señalar que el desafío radica en discriminar entre la relación causal y la comorbilidad incidental.

La mayoría de los síntomas neurológicos ocurrieron durante los primeros días después del ingreso hospitalario. Los síntomas más comunes del SNC fueron mareos y dolor de cabeza, y los que involucran SNP fueron deterioro del gusto y anosmia. Otros síntomas menos frecuentes incluyeron alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia, convulsiones, deterioro de la visión y dolor neuropático.

3.1.5. MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Cuando la COVID-19 es grave, puede causar neumonía e insuficiencia respiratoria hipoxémica, y puede progresar a viremia que afecta a múltiples órganos y sistemas. Esto conlleva citopenia significativa, principalmente linfopenia severa y agotamiento excesivo de células T CD8+, lo que resulta en un estado inmunocomprometido y tormenta de citoquinas. Además, la COVID-19 comúnmente puede complicarse con eventos trombóticos agudos, que incluyen tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular agudo, infarto agudo de miocardio, coagulación de los catéteres de hemodiálisis y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) e isquemia aguda de las extremidades. Esto convierte al SARS-COV-2 en un virus único con una fisiopatología desconocida. Por lo tanto, los pacientes con COVID-19 necesitan un seguimiento estrecho de sus síntomas y parámetros de laboratorio, y una hospitalización y tratamiento tempranos en los casos graves. La identificación temprana de los casos graves y las complicaciones antes mencionadas de la COVID-19, podría disminuir la morbilidad y mortalidad causada por la enfermedad.⁽⁶⁾

La coagulopatía es una alteración bastante común en los afectados por el COVID-19, en especial en ingresados en UCI. Al comienzo de la pandemia se publicó que los pacientes con COVID-19 presentaban anomalías que imitaban coagulopatías, como CID o coagulopatía inducida por sepsis. Diversos estudios han establecido que los pacientes con COVID-19 presentan un estado de hipercoagulabilidad pronunciado, caracterizado por una anticoagulación endógena deficiente y una disminución de la fibrinólisis. La magnitud de las anomalías de la coagulación parece relacionarse con la gravedad de la disfunción orgánica.^(1, 5)

A lo largo de la pandemia por SARS-CoV-2, se han descrito en la literatura^(1, 5, 6) un número considerable de casos en los que se relaciona la patología con la aparición aguda de púrpura trombocitopénica inmune. La PTI se asocia a numerosas infecciones virales. Su diagnóstico asociado a COVID-19 puede ser complejo, debido a que se puede atribuir en este contexto a otras causas como: la activación de citoquinas y estado inflamatorio, la aparición de una CID y la trombocitopenia subsiguiente, o como efecto secundario de los fármacos administrados para tratar la enfermedad.

3.2. VACUNAS CONTRA SARS-CoV-2

Las vacunas representan un instrumento vital en la reducción de tasas de infecciones y enfermedades globalmente. El desarrollo de las vacunas es un campo que continúa investigándose a día de hoy desde que en el siglo XIX, Louis Pasteur descubriera la inoculación de vacunas atenuadas. Entre las vacunas del COVID 19, encontramos diferentes mecanismos de acción dependiendo del laboratorio que la ha desarrollado.

Las vacunas de mRNA comenzaron siendo relevantes a principios del siglo XXI, pero desde el desarrollo de las primeras vacunas que se comercializaron contra el COVID-19 de los

laboratorios Pfizer/ BioNTech y Moderna, es la primera aplicación a gran escala que se lleva a cabo de este tipo de inoculación.

Una de las principales ventajas de las vacunas de mRNA es que proporcionan el código genético del antígeno relevante del patógeno, en el caso de las vacunas contra el SARS-CoV-2, contra la proteína espiculada del virus. La vacuna es de mRNA encapsulado en nanopartículas lipídicas que codifica la proteína espiculada. Las nanopartículas protegen al mRNA de la degradación y median la endocitosis. El huésped traduce este mRNA para formar la proteína relevante del patógeno, ante la cual se genera una respuesta inmune específica. Después de generar la proteína, las células destruyen el mRNA inyectado, cuya vida media es muy corta y solo permanece en los tejidos unos pocos días. La respuesta inmune produce anticuerpos, lo que da lugar a que se desarrolle cierto grado de inmunidad contra el patógeno específico. Se genera una respuesta muy similar a la que ocurriría si se contrajera la infección del COVID 19, pero sin tener que soportarla realmente, sin la sintomatología ni estrés orgánico que conlleva. Este mecanismo evita también los posibles riesgos asociados a la inyección del patógeno real en el cuerpo, ya sea vivo o atenuado. ⁽⁸⁾

Por otro lado, están las vacunas Vaxzevria[®] y Janssen, ambas vacunas compuestas por vectores virales. La primera de ellas está compuesta por DNA de adenovirus de chimpancé modificado (ChAdOx1 nCoV-19) para contener una proteína similar al péptido S que codifica la proteína espiculada del SARS-CoV-2. Requiere de dos dosis separadas de 3 meses entre su administración. Tras su administración, se une a las células del huésped y es endocitada, para así ser traducida a mRNA y la posterior síntesis de las proteínas contra las que se desarrollarán células inmunes. ⁽¹⁰⁾ La vacuna de Janssen del laboratorio Johnson & Johnson, contiene DNA de doble cadena que codifica una variante de la glicoproteína espiculada del SARS-CoV-2 insertada en un virus de adenovirus humano tipo 26 incompetente para la replicación. ⁽¹¹⁾

Tanto las vacunas de mRNA como las que utilizan vectores virales, han requerido posteriormente a su dosis indicada inicialmente, de dosis posteriores de refuerzo. A la hora de reforzar la inmunización en la población, han sido más utilizadas las vacunas de mRNA, dada su mayor eficacia y menor incidencia de efectos adversos.

3.2.1. EFECTOS ADVERSOS DE LAS VACUNAS

A pesar de su evidente beneficio, las vacunas conllevan ciertos efectos adversos. En el VAERS¹ entre los efectos adversos comunes de las vacunas podemos destacar efectos locales, molestias en la zona de inyección: rubor, dolor, calor e hinchazón con duración entre 24-48 horas. Por otro lado, destacar que los efectos sistémicos tales como fatiga, fiebre, escalofríos, disminución del apetito, dolor de cabeza, mialgias y artralgias se registraron más en personas jóvenes entre 16 y 55 años. ⁽⁷⁾

Si nos centramos en efectos adversos severos, la literatura ^(7, 8) destaca una incidencia de 1:200.000 reacciones anafilácticas con la vacuna de Pfizer-BioNTech a diferencia de la incidencia habitual de las vacunas que es menor de 1: 1.000.000. El polietilenglicol ha sido propuesto como la causa, pero se sigue investigando. Las reacciones anafilácticas respondieron a tratamiento con epinefrina. Otros efectos adversos raros (1:1.000) reportados son edema facial, labial y

¹ The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) es un programa cooperativo cuya finalidad es el control de la seguridad de las vacunas, supervisado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA.

lingual así como parálisis de Bell. Un efecto adverso reportado con mayor frecuencia con la vacuna de Pfizer es la aparición de linfadenopatías, la localización más común a nivel axilar derecho, con una frecuencia del 20%.

En las cuatro vacunas mencionadas, han sido reportados casos ⁽¹⁶⁾ tanto de trombocitopenia inmune como de tromboembolismo venoso. Ambas presentaciones han manifestado una prevalencia muy baja. La mayoría de los casos ocurrieron en las cuatro primeras semanas tras la administración de la vacuna y en algunos casos los pacientes tenían antecedentes de PTI. A pesar de que en los ensayos clínicos de las vacunas no se mostró una clara evidencia de causalidad en las personas a las que se les administró la vacuna frente a placebo, tras la notificación de efectos adversos hay suficiente evidencia para que se considere una relación de causalidad entre la PTI y la vacunación frente a COVID-19.

4. HIPOTESIS

Los 2 casos expuestos atendidos en el HUIJXXIII pueden guardar relación con la administración de la vacuna frente a SARS- CoV-2.

5. OBJETIVOS

5.1.OBJETIVO PRINCIPAL

Confirmar o descartar que los dos casos que se exponen a continuación atendidos en el HUIJXXIII de PTI puedan ser presentaciones de reacciones adversas de las vacunas frente a SARS-CoV-2 administradas a dichos pacientes.

5.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS

Exponer los casos afectos en nuestro centro, con los antecedentes patológicos de los pacientes que puedan predisponer a una trombopenia previa.

Revisar la secuencia temporal de causalidad entre la vacunación y la aparición de manifestaciones clínicas de la PTI en los casos atendidos.

Realizar una revisión bibliográfica sobre la PTI, con el fin de actualizar los conocimientos sobre diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la misma, dado que al realizar una vacunación masiva contra SARS-CoV-2, si realmente se tratara de un efecto secundario poco frecuente la incidencia de la PTI aumentará y el requerimiento asistencial de tratamiento más demandante.

6. PRESENTACIÓN DE CASOS

En el pasado año 2021 se promulgó la vacunación contra SARS-CoV-2 a nivel internacional. España, ha sido uno de los países europeos con mayor tasa de vacunación, con casi un 93% de personas vacunadas con pauta completa a finales de año. En Cataluña, la cifra en diciembre de

2021 fue del 78%, un dato muy similar al del país. En la provincia de Tarragona, es del 77%. (23, 24)

Una de las principales ventajas que nos encontramos a la hora de analizar la presentación de PTI como posible efecto adverso de la vacunación contra COVID-19, es que el servicio de hematología del HUIJXXIII es el de referencia de toda la provincia, por tanto, los casos que acuden a los hospitales o CAPS comarcales son derivados a nuestro servicio.

En abril de 2021, fueron remitidos al servicio de hematología del HUIJXXIII, 2 casos de PTI atribuidos como efecto secundario de la vacunación. Ambos son varones, uno de ellos fue derivado desde el Hospital del Vendrell, el otro, fue trasladado tras llamar al Servicio de Emergencias Médicas (SEM) desde la población de Mora la Nova por inicio de sintomatología. A continuación se presentan estos dos casos, incluyendo los datos obtenidos tras la revisión de su diagnóstico, evolución y posterior seguimiento tras el alta hospitalaria hasta el día de hoy.

6.1. PACIENTE PROCEDENTE DEL HOSPITAL DEL VENDRELL

6.1.1. DATOS VACUNACIÓN Y ANTECEDENTES MÉDICOS DE INTERÉS

Paciente varón de 52 años, vacunado con el inyectable del laboratorio AstraZeneca el día 29 de marzo. En la anamnesis no refirió alergias medicamentosas conocidas, ni antecedentes hematológicos previos relacionados con trombocitopenia ni patologías autoinmunes. Padece hipertensión arterial esencial en tratamiento con Losartan® 50mg (1 comprimido al día), hiperplasia benigna de próstata tomando para los síntomas urinarios Tebetane® 30 mg (2 cápsulas cada 12 horas). Como dato de interés familiar, refirió que su madre padece psoriasis.

6.1.2. INFORME URGENCIAS, DERIVACIÓN E INGRESO EN EL CENTRO

El desarrollo de sintomatología en ambos pacientes se manifestó de formas diferentes y con un periodo de presentación también dispar. (**Figura 1**).

El paciente procedente del Vendrell, acudió al servicio de urgencias de su CAP el día 4 de abril, 6 días después de la administración de la vacuna, por presentar Petequias en miembros inferiores. Explicaba astenia intensa posterior a la vacunación, acompañada de cefalea bifrontal, incrementándose en los últimos días, padeciendo ese día sangrado abundante en el afeitado y gingivorragia. Se realizó una analítica detectando niveles disminuidos de plaquetas. Ante ello, el médico de atención primaria indicó **Dexametasona durante 4 días** y analítica de control en 4 días (10 días postvacunación).

El análisis de control reflejó un empeoramiento de la plaquetopenia, acompañado de intensificación de la cefalea, por lo que fue derivado a urgencias del Hospital del Vendrell. En la exploración física, destacaron: miembros inferiores con lesiones petequiales en tercio distal, sin signos de trombosis venosa periférica, siendo el resto de la exploración anodina. Las constantes del paciente se encontraban dentro de los valores de normalidad. Se realizó una PCR SARS-CoV-2 con resultado negativo y un análisis de sangre del cual cabe destacar un valor **de plaquetas de 2.000/mm3**, no encontrándose más alteraciones analíticas reseñables (**Figura 2**). Se realizó una radiografía de tórax con ICT de 0.5 con hallazgos de lesiones nodulares dispersas de aspecto calcificado y, un TAC craneal y AngioTAC con hallazgos sospechosos de posible trombosis venosa a nivel sigmoideal izquierdo. Ante esto, contactaron con el servicio de hematología del HUIJXXIII y se acordó ingreso **e inicio de corticoterapia e inmunoglobulinas** endovenosa hasta traslado el día 15 de abril al HUIJXXIII.

6.1.3. EVOLUCIÓN A SU INGRESO

A su llegada a la planta de hematología, el paciente se encontraba hemodinámicamente estable y afebril. Persistían petequias en extremidades inferiores de predominio distal y también en paladar. El valor de las **plaquetas era de 6.000**. Ante la severa trombopenia se continuó con otra dosis de **IVIG 1g/Kg y metilprednisolona 1mg/ Kg/día**. Se realizó interconsulta con el servicio de oftalmología para descartar papiledema y de neurología para descartar trombosis venosa cerebral, y se solicitó una resonancia magnética cerebral.

En el segundo día de ingreso se reevaluó al paciente. Este presentó un buen estado general, estando afebril. Se objetivaron petequias aisladas en extremidades inferiores sin otros signos de sangrado. La analítica señaló **plaquetas de 7.000**, parámetros de coagulación y Dímero D dentro de la normalidad. Se pidieron anticuerpo FP-4-heparinodpendiente y serologías de autoinmunidad. Destacó serología positiva para anticuerpo anticore de virus de hepatitis B (HBcAc) de 1.09, siendo el antígeno de superficie (HBsAg) negativo y las serologías de VHC y VIH negativas. Dado que se habían administrado gammaglobulinas al paciente, no alertó este resultado, pero se consultó con digestivo, solicitando DNA viral de VHB. La resonancia magnética cerebral no detectó anomalías. Se suspendió IVIG (se habían administrado 3 tandas los días 8, 9 y 15 de abril) y se decidió continuar tratamiento con metilprednisolona 70mg al día.

La evolución del paciente siguió su curso sin alteraciones destacables, estando asintomático durante varios días y con valores crecientes de **plaquetas: 7.000, 12.000, 23.000**.

Tras 5 días de ingreso, y con notable mejoría, el paciente refirió epistaxis leve que se limitó con compresión. En la exploración se observaron petequias pretibiales y dos pequeñas ampollas hemorrágicas faciales, acompañadas de un descenso de **plaquetas a 11.000**. Esta sintomatología fue autolimitada y continuó su evolución dentro de la normalidad. El noveno día de ingreso se notificó carga viral de VHB indetectable por lo que se concluyó que la positividad de HBcAc fue causada por la administración de IVIG. El cribado de serologías autoinmunes fue negativo en su totalidad excepto ENA 6-serum con positividad débil. Se pidieron marcadores tumorales y Helicobacter pylori en heces.

Dada la mejoría del paciente, únicamente con molestias aisladas y recuento creciente de **plaquetas hasta 68.000**, el día 29, tras 15 días de ingreso en hematología, se decidió dar el alta a su domicilio con seguimiento en Consultas Externas en 5 días.

6.1.4. SEGUIMIENTO EN CONSULTAS EXTERNAS DE HEMATOLOGÍA

El paciente acudió a la visita de consultas externas, cumpliendo el tratamiento de **omeprazol 20 mg al día y prednisona 30 mg, 2 comprimidos al día**. Refirió buen estado general, sin diátesis hemorrágicas. A la exploración física se objetivó enrojecimiento facial y eritema en escote, petequias aisladas en dorso de los pies, siendo el resto de la exploración anodina. La analítica de control mostró **plaquetas de 7.000**, siendo el resto de parámetros normales, los marcadores tumorales pendientes fueron negativos y la siembra de H. pylori también. Ante ello se decidió disminuir la prednisona a 40 mg/día y administrar dos tandas de 65 gramos de IVIG. Dada la plaquetopenia severa sin respuesta a corticoides ni inmunoglobulinas, se planteó al paciente como posible candidato a recibir análogos de la trombopoyetina.

Tras la administración de las dos tandas de IVIG se visitó al paciente, con unos valores de **plaquetas de 21.000**. Se disminuyó la prednisona a 30 mg/día y se pautó Amchafibrin² si precisara.

En la siguiente visita a los 4 días, el paciente presentó lesiones aisladas traumáticas en carrillos y hematoma en el lugar de venopunción, sin signos de sangrado y **plaquetas de 8.000**. Finalmente, se inició tratamiento de segunda línea con **Eltrombopag³ 50 mg** (Revolade[®]) al día (por decisión del paciente, que prefirió la vía oral), y se finalizó la corticoterapia con pauta descendente.

Tras una semana con pauta descendente de corticoterapia y Eltrombopag, se aumentó a 75 mg dada la buena respuesta del paciente, sin sintomatología significativa y valores de **plaquetas** crecientes: **5.000, 6.000, 15.000, 23.000, 26.000**. Se realizó interconsulta con reumatología, por positividad de anticuerpos citrulinados, quienes descartaron enfermedad inflamatoria.

A los 3 meses de seguimiento, los valores de **plaquetas** se mantuvieron entre **20-35.000**, por lo que se comentó al paciente la opción de cambiar de tratamiento a **Romiplostin⁴**, pero prefirió mantener la vía oral. En el test de inmunoensayo para detección semicuantitativa de anticuerpos contra factor plaquetario 4 resultó negativo.

En la visita de control en septiembre, ante **plaquetas de 17.000**, se realizó rotación de Eltrombopag a Romiplostin. Ante el miedo del paciente a mielofibrosis secundaria al tratamiento, se realizó un aspirado de médula ósea.

La última visita de este paciente en consultas externas fue en el mes de abril. La analítica de control reflejó valores de hemoglobina de 16.7, leucocitos de 7.300, bioquímica dentro de la normalidad y unos valores de plaquetas de 89.000.

6.2. PACIENTE PROCEDENTE DE MORA LA NOVA

6.2.1. DATOS VACUNACIÓN Y ANTECEDENTES MÉDICOS DE INTERÉS

Paciente varón de 53 años, vacunado también con Vaxzevria[®], el 26 de marzo de 2021. Como antecedentes médicos de interés destacan obesidad y cólicos renales de repetición. No refirió en anamnesis alergias medicamentosas conocidas, ni antecedentes hematológicos previos relacionados con trombocitopenia ni patologías autoinmunes.

6.2.2. INFORME DEL SEM E INGRESO EN EL CENTRO

El paciente contactó con el SEM el 12 de abril de 2021, 16 días tras la vacunación. Refería presentar hematomas de 5 días de evolución sin contusiones ni esfuerzos previos, acompañados de cansancio y hematoquecia en las deposiciones, por lo que comenzó a tomar Daflon^{®5}. Ese día además, padeció episodios de hemoptisis leve y epistaxis sin esfuerzos. En la exploración realizada por el SEM, se observaron hematomas dispersos en brazos y abdomen y petequias en paladar blando y pretibiales bilaterales, siendo el resto de la exploración anodina. Las constantes

² Amchafibrin: Ácido tranexámico 500 mg. Indicado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias asociadas a una fibrinólisis excesiva.

³ Eltrombopag: análogo del receptor de la trombopoyetina, administración vía oral. Tratamiento de la PTI de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico y que son refractarios a otros tratamientos, para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$.

⁴ Romiplostin: análogo del receptor de la trombopoyetina, inyectable.

⁵ Daflon[®]: Fracción flavonoica purificada y micronizada.

del paciente se encontraban dentro de los valores de normalidad. Se le administraron **100 mg de metilprednisolona** y fue trasladado a urgencias del HJXXIII.

A su llegada, se realizó una PCR SARS-CoV-2 con resultado negativo y un análisis de sangre, encontrando de **plaquetas de 2.000 (Figura 1)**. Puesto que había una elevación de enzimas hepáticas se realizó una ecografía abdominal, con hallazgos de esteatosis hepática moderada. Se volvió a explorar al paciente, no encontrando nada diferente a lo referido por el SEM. Ante estos hallazgos, se ingresó al paciente y se pautó **IVIG 1 g/kg/día durante 2 días y metilprednisolona 1 mg/kg/día durante 4 días**.

6.2.3. EVOLUCIÓN A SU INGRESO

Una vez en planta, se realizó un aspirado de médula ósea y se pidieron análisis de serologías víricas y autoinmunes y, anticuerpo FP-4-heparinodependiente. La evolución fue favorable, con buen estado general, asintomático, sin sangrados, constantes correctas y en la exploración física no se observó nada destacable a excepción de las petequias en miembros inferiores preexistentes. Analíticamente, **plaquetas de 22.000**, mostrando respuesta al tratamiento.

A los dos días de ingreso, dado el buen estado del paciente, y la desaparición de la diátesis hemorrágica sin nuevas complicaciones, se decidió dar el alta. En analítica al alta las **plaquetas** fueron de **33.000**. Las serologías pendientes mostraron infección pasada de VHB con anticuerpo de superficie y core positivos, y antígeno de superficie y DNA viral negativos. El aspirado de médula ósea descartó trombocitopenia central, por lo que se diagnosticó PTI. Se decidió seguimiento ambulatorio en consultas externas, continuando tratamiento con **prednisona 100 mg al día**, quedando pendiente el resultado de anticuerpo FP-4-heparinodependiente.

6.2.4. SEGUIMIENTO EN CONSULTAS EXTERNAS TRAS ALTA

Cinco días tras el alta se realizó seguimiento con control analítico. El paciente no refirió nueva clínica de diátesis hemorrágica. Persistían equimosis antiguas resolviéndose. La analítica fue correcta a excepción de disminución plaquetaria, de **14.000**.

En el segundo control ambulatorio las **plaquetas** disminuyeron de nuevo a **3.000**, por lo que se decidió reingresar al paciente para reevaluar la causa.

6.2.5. REINGRESO

Durante el ingreso se continuó el tratamiento con prednisona 100 mg al día, se realizaron analíticas sanguíneas diarias para controlar los valores plaquetarios y valorar la administración de nueva tanda de IVIG en caso de sangrado o si persistía la plaquetopenia grave, al cumplir dos semanas de la última administración. El cribado de ENA6 resultó positivo, pero dado que todos los anticuerpos fueron negativos que consideró un falso positivo tras consultar con medicina interna.

Clínicamente la evolución del paciente durante el ingreso fue satisfactoria. Se encontraba asintomático, sin sangrados ni diátesis hemorrágica. Los controles analíticos mostraban **plaquetas de 3.000, 5.000, 6.000...** no subiendo de estas cifras, por lo que a los 10 días de ingreso se pautó una nueva tanda de IVIG 1 gramo/kg dos días. Se realizaron controles serológicos y se procesó muestra en heces de *Helicobacter pylori* que resultó positiva, por lo que se consultó con

digestivo para realizar tratamiento erradicador (Pylera⁶ 4 comprimidos cada 8 horas durante 10 días y omeprazol 40mg cada 12 horas). Se detectó una alteración de los valores de TSH que endocrinología achacó a la administración prolongada de corticoides sin importancia alguna.

Tras la nueva administración de IVIG, las **plaquetas** aumentaron a **40.000**, por lo que se dió el alta a domicilio con seguimiento en consultas externas, y comenzando pauta descendente de corticoides.

6.2.6. CONTROL CONSULTAS EXTERNAS

En la primera visita tras el alta, el paciente se encontraba asintomático y con **plaquetas** de **69.000**, por lo que se continuó con la pauta descendente de corticoides sin ningún otro cambio.

Un mes después de su ingreso, comenzaron a disminuir de nuevo las **plaquetas** hasta valores menores de **5.000**, por lo que se decidió iniciar tratamiento con Eltrombopag 50mg al día, realizando controles seriados analíticos cada 3 semanas. A finales del mes de agosto, dada la buena adherencia al tratamiento, como los **niveles plaquetarios** se mantenían en torno a **10.000**, se aumentó la dosis de Eltrombopag a 75mg, consiguiendo niveles de plaquetas en torno a **25.000**.

En el control del mes de septiembre salió el resultado de anticuerpo FP-4-heparindependiente que fue negativo. En abril se realizó el último seguimiento de este paciente con un hemograma dentro de la normalidad (hemoglobina de 15.9 g/dL, y leucocitos de 7150, hematocrito de 46%). En cuanto a las plaquetas, su valor fue de 56.000.

Figura 1. Comparación de los datos relevantes al ingreso de ambos pacientes.

PACIENTE H. VENDRELL		PACIENTE MORA LA NOVA
52 años. Vaxzevria 29.03.21	Edad. Datos vacunación.	53 años. Vaxzevria 26.03.21
HTA, HBP.	Antecedentes médicos.	Cólicos renales repetición.
Tebetane 30mg 2 cap /12 h Losartan 50 mg 1 comp/24h	Medicación habitual	Ninguna
6 días post vacunación acude a CAP	Inicio sintomatología	16 días postvacunación contacta SEM
Petequias EEII, astenia, sangrado postafeitado, gingivorragia, cefalea bifrontal.	Sintomatología	Petequias EEII, hematomas EESS, hematoquecia (inicia Daflon), epistaxis.
Dexametasona durante 4 días	Tratamiento en lugar de origen	El paciente inicia Daflon en su domicilio por hematoquecia.
Ante no mejoría de la plaquetonía, es derivado al servicio de hematología.	Derivación HUIJXXIII	Trasladado por SEM.
PCR SARS-CoV-2, analítica sanguínea, Rx tórax, TAC cerebral y AngioTC	Pruebas complementarias	PCR SARS-CoV-2, analítica sanguínea, ecografía abdominal.

⁶ Pylera: tratamiento erradicador de Helicobacter pylori. Contiene 3 principios activos diferentes: subcitrate de bismuto potásico, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina.

PACIENTE H. VENDRELL		PACIENTE MORA LA NOVA	
Trombocitopenia intensa, lesiones nodulares en Rx tórax, se descarta trombosis senos venosos sigmoidales.	Hallazgos	Trombocitopenia intensa, esteatosis hepática moderada.	
Ingreso. IVIG 1g/Kg durante 2 días. Metilprednisolona 1mg/ Kg/día	Tratamiento	Ingreso. IVIG 1g/Kg durante 2 días. Metilprednisolona 1mg/ Kg/día durante 4 días	

Figura 2. Datos analíticos en urgencias al inicio de la sintomatología.

Parámetros a estudio (unidades)	Paciente H. Vendrell		Paciente Mora la Nova		Valores de referencia
	Inicial	Control	Inicial	Control	
Hemoglobina (g/dl)	14,6	16	14,8	15,2	13,50-17,50
Hematocrito (%)	43,4	46,7	41,7	43,3	41,00-53,00
VCM (fL)	94,4	94,7	-	-	80,00-100,00
Neutrófilos abs. (x10 ³ /mm ³)	3,61	6,2	-	7,1	1,70-7,70
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	6,41	7,17	7,17	11,5	4,40-11,00
Plaquetas (x10³/mm³)	2	3	2	3	130,00-450,00
Ratio protombina	1,01	0,99	-	-	0,70-1,20
Ratio APTT	1,12	1,11	-	-	0,80-1,20
D-Dímero (ng/mL)	<270	-	(tubo coagulado)	-	0,00-500,00
Fibrinógeno von Clauss (mg/dL)	266	-	-	-	200,00-400,00
Glucosa (mg/dL)	118	119	100	-	74,00-100,00
Urea (mg/dL)	43	37	42,1	47	15,00-39,00
Creatinina (mg/dL)	0,90	0,94	-	0,83	0,70-1,30
Bilirrubina (mg/dL)	0,4	0,5	0,41	-	0,20-1,00
LDH (U/L)	175		-	137	120,00-246,00
GOT (U/L)			71	70	5,00-50,00
GPT (U/L)		26	166	167	10,00-40,00
Proteína C reactiva (mg/dL)	<0,5	0,6	-	-	0,00-5,00
Sodio (mmol/L)	142	142	138	138	136,00-146,00
Potasio (mmol/L)	4	4,1	3,6	3,7	3,50-5,10

Figura 3. Tratamientos administrados a paciente del Vendrell.

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVELES PLAQUETARIOS	FÁRMACO ADMINISTRADO
Inicio sintomatología (10 días postvacuna)	2.000	Dexametasona 4 días
Ingreso hospital origen	6.000	IVIG 1g/Kg 2 días y metilprednisolona 70mg/día indefinido
Ingreso HUIJXXIII	7.000	IVIG 1g/Kg 1 día y 70mg/día indefinido
Evolución ingreso	7.000, 12.000, 23.000	Suspensión IVIG tras 3 tandas. Continuar metilprednisolona
5 días de ingreso Disminución plaquetaria	11.000	Prednisona Nueva dosis IVIG
Alta	68.000	Prednisona 30mg/ 12h
Primer control CEX tras alta	7.000	Disminución prednisona a 40mg/día IVIG 1g/Kg 2 días
Control tras administración IVIG	21.000	Prednisona 30 mg/día Amchafibrin si precisa
Control CEX 4 días post-IVIG	8.000	Inicio Eltrombopag 50 mg /día Inicio pauta descendente prednisona
Control adherencia tratamiento	5.000, 15.000, 23.000, 26.0000	Ante buena respuesta, aumento dosis Eltrombopag a 75mg
CEX, 3 meses de seguimiento	20-35.000	Propuesta cambio de Eltrombopag a Romiplostin, paciente no acepta
CEX, 4 meses de seguimiento	17.000	Cambio de Eltrombopag a Romiplostin
CEX, 11 meses de seguimiento	89.000	Tratamiento mantenimiento con Romiplostin

Figura 4. Tratamientos administrados al paciente de Mora la Nova.

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVELES PLAQUETARIOS	FÁRMACO ADMINISTRADO
Contacto SEM y traslado (16 días postvacuna)	-	100mg de metilprednisolona
Ingreso HUIJXXIII	2.000	IVIG 1 g/kg/día 2 días Metilprednisolona 1 mg/kg/día 4 días.
Evolución ingreso	22.000	Metilprednisolona 1 mg/kg/día
3 días de ingreso Alta	33.000	Prednisona 100mg /día

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVELES PLAQUETARIOS	FÁRMACO ADMINISTRADO
Primer control CEX tras alta	14.000	Prednisona 100mg /día
Control 10 días tras alta	3.000	Ingreso de nuevo Prednisona 100mg /día
Evolución reingreso H.Pylori positivo en heces	3.000, 5.000, 6.000	Prednisona 100 mg/día Pylera 4c/12h Omeprazol 40 mg/12h
10 días de ingreso	3.000	IVIG 1 g/kg Inicio pauta descendente prednisona
Alta tras mejora con IVIG	40.000	Pauta descendente prednisona
Control CEX 5 días tras alta	69.000	Continúa pauta descendente prednisona
CEX, 1 meses de seguimiento	5.000	Inicio Eltrombopag 50mg/día
CEX, 2 meses de seguimiento	10.000	Aumento Eltrombopag a 100mg/día
CEX, 3 meses de seguimiento	25.000	Continuar Eltrombopag 100mg/día
CEX, 10 meses de seguimiento	56.000	Tratamiento mantenimiento con Eltrombopag

7. MATERIAL Y MÉTODOS

El tema de interés expuesto en este Trabajo de Fin de Grado fue decidido junto con los tutores que lo dirigen, la Dr. Aguinaco y el Dr. Sarra y Dra. Escoda, la jefa del servicio de hematología. Dada la situación sanitaria que vivimos y la vacunación masiva que se está llevando a cabo contra el SARS-CoV-2, se consideró de relevante importancia clínica la revisión de los casos atendidos por PTI posiblemente relacionada con la vacunación en el hospital, con el fin de mejorar la comprensión de la relación, si la hubiera, y las implicaciones en la vigilancia y tratamiento de la misma. Los casos expuestos en el documento no se deben de tomar como una razón para evitar la vacunación, sino todo lo contrario, se desea que se tomen como una oportunidad para monitorizar cuidadosamente y conocer mejor los efectos secundarios de la vacunación con el fin de mitigarlos.

Con el fin de obtener las variables y criterios clínicos, a tener en cuenta para reportar los casos de PTI como consecuencia de la vacunación del SARS-CoV-2 en el HJXXIII, se realizó una revisión sistemática de los casos más destacados. Se consultaron los casos reportados en la literatura en PubMed y American Journal of Hematology, US Food and Drug Administration (FDA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La búsqueda se realizó entre **julio del año 2021 y marzo de 2022**. Además se consultaron otras fuentes secundarias como son Google Scholar y UpToDate, con el fin de recopilar toda la información posible más actualizada y de mayor calidad.

El rastreo en estas bases de datos se realizó con las palabras claves: SARS-CoV-2 VACCINE, COVID-19 VACCINE, PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS, ADVERSE EFFECTS, IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA PURPURA, REFRACTORY ITP. Se encontraron 50 artículos diferentes todos ellos en inglés y en plataformas digitales. No se impusieron limitaciones en el estatus, diseño de estudio ni idioma de publicación. Con la lectura de los *abstract* se descartaron aquellos que no se centraban en el objetivo de nuestro estudio o que trataban otros temas no relevantes. Un número considerable fue descartado por versar sobre la trombocitopenia protrombótica secundaria a vacunación, tema de suma actualidad e importancia, que comparte en gran parte fisiopatología con nuestro tema de estudio pero se desviaban de éste. Finalmente, se seleccionaron 22, que se eligieron según su grado de evidencia y grado de recomendación científica mediante la clasificación Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford.

En cuanto a la recopilación de datos de los casos expuestos, se consultó la base de datos del HJXXIII y la historia compartida de Cataluña, ya que al ser pacientes procedentes de los centros asistenciales diferentes al hospital, no se tenía toda la información necesaria.

8. DISCUSIÓN

8.1. PÚRPURA TROMBITOPÉNICA IDIOPÁTICA

La PTI es una enfermedad adquirida caracterizada por una destrucción acelerada de plaquetas mediada por auto-anticuerpos y una producción deficiente de éstas por parte de los megacariocitos. Se define por una reducción transitoria o persistente del recuento plaquetario de menos de 100.000 plaquetas/mm³ y por un incremento en el riesgo de sangrado. Es una patología que se define por exclusión. Debe asegurarse que no hay antecedentes patológicos de hepatopatía, tóxicos, infecciones ni procesos autoinmunes. ^(14, 16)

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico determina si la PTI se denomina como de reciente diagnóstico (hasta 3 meses desde el diagnóstico), persistente (de 3 a 12 meses desde el diagnóstico) o crónica (más de 12 meses desde el diagnóstico). ^(14, 16)

8.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la PTI es de 0,2-0,4 casos por cada 100.000 habitantes año. La distribución en el adulto destaca por presentar dos picos: uno en jóvenes (predominantemente mujeres) y otro en ancianos (con afectación similar en ambos sexos). Durante el primer año desde el diagnóstico, se suelen producir las remisiones espontáneas, pero en pacientes en los que se cronifica la PTI, la tendencia en ausencia de tratamiento es a una reducción progresiva de la cifra de plaquetas. ⁽¹⁶⁾

8.1.2. PATOGENIA DE LA PTI

La PTI primaria es una alteración inmunológica adquirida en la que la trombocitopenia es el resultado de la generación de anticuerpos antiplaquetarios patológicos, megacariocitopenia alterada y destrucción plaquetaria mediada por células T, donde cada mecanismo patológico juega diferentes papeles en cada paciente. Por otro lado, la PTI secundaria, se asocia a otros mecanismos subyacentes, tales como enfermedades autoinmunes, VIH, *Helicobacter pylori* o síndromes de desregulación inmune como la inmunodeficiencia común variable. ^(17, 20)

Clásicamente, se pensaba que la patogenia de la PTI estaba mediada exclusivamente por la producción de anticuerpos contra las plaquetas, lo que inducía una opsonización de éstas y su destrucción por parte de macrófagos, fundamentalmente esplénicos. Esto daría lugar a la presentación por parte de dichos macrófagos de antígenos derivados de plaquetas, lo que activaría las células T CD4+. Estos linfocitos autorreactivos estimularían las células B que se diferenciarían en células plasmáticas que producirían más anticuerpos antiplaquetarios. ^(17, 19)

Entre el 60 y 70% de los pacientes con PTI tiene IgGs específicas contra plaquetas, que se dirigen contra las glicoproteínas más abundantes en la superficie de las plaquetas, GPIIb/IIIa y GP1b/IX/V. El tipo de epítipo al que se dirigen estos autoanticuerpos puede influir en el curso de la enfermedad, y algunas investigaciones han sugerido que estos diferentes tipos de anticuerpos pueden alterar el aclaramiento, inhibir la megacariopoyesis o inducir apoptosis plaquetaria e incluso asociarse a un mayor riesgo de trombosis. Además, la presencia de Ac plaquetarios se ha asociado a un mayor riesgo de trombosis. ^(17, 19)

La alteración de las células T puede producir destrucción plaquetaria o activar la formación de anticuerpos. En algunos pacientes con PTI, se han encontrado células citotóxicas CD8+ que son capaces de producir lisis plaquetaria y de almacenarse en la médula ósea deteriorando la producción plaquetaria. También se ha visto que algunos pacientes con PTI activa tienen poblaciones deficitarias de células T, perfiles de citoquinas anormales y equilibrio alterado de Th1/Th2, lo que sugiere una desregulación inmune subyacente y dianas terapéuticas para nuevas terapias. ^(17, 19)

La evidencia sugiere que la producción de plaquetas está deteriorada en muchos pacientes con PTI. Los megacariocitos de los pacientes con PTI no son normales, con cambios microscópicos que muestran apoptosis anormal y deterioro en el crecimiento de megacariocitos en cultivo celular con plasma. Además, los niveles séricos de trombopoyetina en pacientes con PTI son mínimamente elevados, si es que lo hacen. ^(17, 19)

La trombocitopenia primaria es la mayoritaria (alrededor del 50% de las PTIs), es aquella que presenta una disminución del número de plaquetas aislada con petequias o hematomas en un paciente aparentemente sano sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia. Por otro lado, la secundaria es aquella en la que sí que se encuentra el motivo que conlleva una destrucción de tipo inmune de estas células (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana –VIH–, virus de la hepatitis C –VHC–, lupus eritematoso sistémico –LES–, leucemia linfática crónica–LLC–, o la trombocitopenia inmune inducida por fármacos). ^(17, 19)

8.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas de la púrpura trombocitopénica encontramos: las formas agudas, con duración menor a 3 meses. Las persistentes entre 3 y 12 meses de evolución. Por último, las presentaciones crónicas, de más de 12 meses. ^(20, 21)

Entre las presentaciones clínicas más características de la PTI encontramos la predisposición al sangrado o el riesgo de trombosis. La predisposición al sangrado es sobre todo de predominio cutáneo-mucoso, como epistaxis, equimosis y otras manifestaciones hemorrágicas, que se manifiestan a partir de valores plaquetarios inferiores a 20.000, aunque la clínica hemorrágica es característica en valores menores de 5.000. ^(20, 21)

La forma de presentación física más característica son las petequias y equimosis. Las petequias suelen aparecer inicialmente en zonas de declive, si es muy severa, se extienden por todo el cuerpo y pueden confluir dando aspecto de equimosis. Otra presentación típica y en este caso de mayor gravedad, es la hemorragia en mucosas: epistaxis y gingivorragia entre las más habituales. El sangrado cerebral o en órganos internos es menos frecuente y si ocurre suele ser debido a otros factores predisponentes. No se sabe exactamente si la predisposición al sangrado es a causa del epítipo reconocido por el autoanticuerpo, del tamaño y/o a la reactividad de las plaquetas o de factores adicionales ajenos al sistema hemostático. Los pacientes también refieren de forma habitual fatiga marcada, para la que no se ha encontrado explicación fisiopatológica todavía.⁽²⁰⁾

A pesar de la disminución de plaquetas, los pacientes con PTI también padecen mayor riesgo de tromboembolismo venoso y arterial. Entre los factores implicados, encontramos un incremento de micropartículas circulantes procoagulantes, plaquetas inmaduras y apoptóticas, estado proinflamatorio, alta prevalencia de factores de riesgo protrombóticos.... Además, las inmunoglobulinas intravenosas y los corticoides (tratamiento administrado a los pacientes), son agentes protrombóticos. Especialmente se debe de vigilar el riesgo de trombosis en personas mayores de 60 años con factores de riesgo asociados (tales como diabetes, fibrilación auricular, tabaquismo, hipercolesterolemia, entre otros), para tenerlo en cuenta y tratar de mejorar los factores personales modificables.^(18, 20)

Otras manifestaciones de la PTI pueden ser anomalías tiroideas, sobretodo de carácter autoinmune, ferropenia secundaria a sangrados, trastornos depresivos, o deterioro cognitivo por el estado proinflamatorio o la implicación emocional y física que conllevan los tratamientos ya que pueden influir en la calidad de vida.^(18, 20)

8.1.4. DIAGNOSTICO DE LA PTI

A día de hoy no hay pruebas lo suficientemente específicas ni sensibles para realizar el diagnóstico de PTI, por lo que sigue siendo un diagnóstico de exclusión a pesar de ser la causa más común de trombocitopenia aislada. Se debe de sospechar e iniciar un estudio en aquellos pacientes que presenten unos valores plaquetares aislados menores de 100.000 plaquetas.

El diagnóstico de PTI implica una anamnesis completa, con datos de historia familiar y una exploración física exhaustiva, lo que facilita la exclusión de causas secundarias de trombocitopenia. En la historia clínica se debe incluir los antecedentes personales y familiares de sangrado, la características de este (localización, extensión, tiempo de evolución) y medicación habitual que toma el paciente. La trombocitopenia inducida por fármacos es el diagnóstico diferencial más importante y difícil a la vez. La exploración física se centra en la búsqueda de lesiones hemorrágicas, hepatoesplenomegalia y adenopatías.^(18, 20)

Entre las enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia encontramos:

- Enfermedades de la médula ósea, incluidos síndromes mielodisplásicos, leucemias, otras neoplasias, enfermedad metastásica, anemia aplásica, mielofibrosis y enfermedad de Gaucher.
- Enfermedad hepática (incluyendo cirrosis o hipertensión portal).
- Trombocitopenia hereditaria.
- Trombocitopenia inmune secundaria, por infecciones (VIH, VHC, VHB), trastornos autoinmunes/inmunodeficiencia (inmunodeficiencia común variable, lupus eritematoso sistémico o ALPS), malignidad (por ejemplo, trastornos linfoproliferativos).

- Esplenomegalia.
- Fármacos que incluyen heparina, alemtuzumab, inhibidores de PD-1, abciximab, valproato; abuso de alcohol, consumo de quinina, exposición a toxinas ambientales o quimioterapia, productos de herboristería.
- Otros trastornos microangiopáticos (CID, PTT, HUS), síndrome de Evans.
- Transfusiones recientes (púrpura postransfusional) y vacunas.
- Otros como ferropenia, déficit de vitamina B12 o folato, embarazo, hemangiomas gigantes, aneurisma o embolia pulmonar masiva. Hiper- o hipotiroidismo. Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos.

(18, 20)

Es necesario solicitar un hemograma completo con reticulocitos y un frotis de sangre periférica, que sirve para descartar otras entidades como pseudotrombocitopenia. Los estudios serológicos de infecciones retrovirales y los niveles basales de inmunoglobulinas también resultan útiles. En caso de que se sospeche otra patología o no haya respuesta al tratamiento administrado, se debe realizar un estudio medular, con el fin de descartar alteraciones primarias. No hay suficiente evidencia para estudiar de forma rutinaria anticuerpos antiplaquetarios, antifosfolípidos, antinucleares, niveles de trombotocina o recuento de plaquetas inmaduras. Por tanto, podemos resumir las bases del diagnóstico de la PTI en tres pilares básicos de evidencia: evaluación básica en todos los pacientes, tests de utilidad potencial y test de beneficio no contrastado (**Figura 5**).⁽¹⁷⁾

En diversos estudios y publicaciones se plantea la posible relación entre la PTI y la infección crónica por *Helicobacter pylori*. A pesar de que todavía se desconoce la fisiopatología de esta relación, se piensa que es debido a la imitación molecular de CagA⁷ de los autoanticuerpos contra las glucoproteínas (I y II) de la superficie de las plaquetas, así como las anomalías en la actividad fagocítica de los monocitos. Es por ello que el estudio de detección de *H. pylori*, al no haberse demostrado una relación directa con la PTI, no se considera una prueba de rutina para su diagnóstico, es a elección del facultativo.⁽¹⁷⁾

Figura 5. Estudio en pacientes con sospecha de PTI.

Valoración básica en todos los pacientes	Pruebas de utilidad potencial	Pruebas de beneficio no evidenciado
<ul style="list-style-type: none"> - Historia del paciente - Historia familiar - Examen físico - Recuento sanguíneo completo y reticulocitario - Frotis de sangre periférica - Cuantificación de inmunoglobulinas. - Bioquímica básica con función hepática - Orina: anormales y sedimento - VIH, VHC, VHB 	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos antiplaquetas (técnica directa) - Anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina y anticoagulante lúpico) - Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea - Test de embarazo en mujeres en edad fértil - Anticuerpos antinucleares - PCR para parvovirus y CMV. - Examen de médula ósea - <i>H. pylori</i> - Plaquetas reticuladas 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombotocina - Tiempo de sangrado - Complemento sérico

⁷ CagA: proteína derivada del gen *cagA*, incluido en la isla de patogenicidad *cag* (*cag*-PAI) del genoma de *Helicobacter pylori*, y expresada por la mayoría de las cepas, siendo el principal factor de virulencia.

8.1.5. TRATAMIENTO DE LA PTI

Ante una disminución del valor plaquetario menor de 100.000, debemos de plantearnos administrar tratamiento si el paciente presenta una trombocitopenia profunda y/o padece manifestaciones hemorrágicas. La primera línea de tratamiento la constituyen los corticoesteroides y las IVIG. Se caracterizan por tener un inicio de acción rápido, en torno a 1-7 días. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes no tendrán una respuesta mantenida, por lo que se tendrá que plantear un tratamiento de segunda línea. (Figura 6).^(18, 20, 21)

El principal objetivo del tratamiento de primera línea de una PTI es revertir y/o evitar hemorragias, intentando conseguir valores plaquetarios superiores a 20.000. Dependiendo de la clínica del paciente y el valor de plaquetas se aplican diferentes criterios de tratamiento:

- Se debe tratar a todo paciente con clínica hemorrágica y PTI, a pacientes con valores menores de 10.000 plaquetas, valorando incluso a los de menos de 19.000.
- Con valores entre 20-30.000 se trata a los de nueva aparición, a los mayores de 65 o aquellos con factores de predisposición al sangrado.
- Con plaquetas entre 30-50.000, en general no se suele aplicar tratamiento. A pesar de ello, se debe valorar de forma individual cada caso teniendo en cuenta el estilo de vida del paciente y el riesgo de traumatismos.
- En valores superiores a 50.000 nunca se administra tratamiento.^(20, 21)

8.1.5.1. TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

En esta primera línea de tratamiento, a parte de los fármacos mencionados a continuación, hay que tener en cuenta la retirada de los medicamentos que tome el paciente de manera habitual que pueda aumentar el riesgo de sangrado. En algunos casos, también se puede añadir ácido tranexámico (Amchafibrin) al tratamiento de primera línea. Se recomienda el ingreso hospitalario durante al menos 48-72 horas en pacientes con cifras de plaquetas menores a 20.000 recién diagnosticadas.^(18, 20)

GLUCOCORTICOIDES

Los más utilizados en la PTI son:

- **Prednisona:** la dosis inicial es de 1mg/kg/día, pudiendo llegar a un máximo de 80mg. Esta dosis puede ser administrada durante un máximo de 3 semanas, teniendo que desescalar poco a poco el tratamiento una vez pasadas.
- **Dexametasona:** se trata de una pauta más agresiva inicialmente, que tiene una rápida respuesta, pero se ha demostrado que a largo plazo tiene una respuesta mantenida similar a la prednisona. La dosis recomendada es de 40 mg/día, durante 4 días, cada 2 semanas y hasta un máximo de 3 ciclos.^(18, 20, 21)

Se debe de tener en cuenta los efectos secundarios derivados de los glucocorticoides. En general, las dos pautas presentan toxicidades similares, padeciendo más síndrome de Cushing los tratados con prednisona y más alteraciones neuropsiquiátricas los que reciben dexametasona.^(18, 20, 21)

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Las IVIG se utilizan en los casos que presenten sangrados relevantes y en aquellas personas que tienen contraindicaciones para los corticoides. La dosis es de 1g/kg 1 o 2 días, dependiendo de

la clínica del paciente, aunque en mayores de 65 años o personas con marcada fragilidad se recomienda 0,4 g/kg durante 3 a 5 días. La respuesta plaquetar se espera a las 24-48 horas, aunque no suele ser mantenida. ^(18, 20, 21)

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

En principio, no se recomienda la administración de plaquetas en la PTI, ya que si la patogenia se basa en la producción de autoanticuerpos contra receptores plaquetares, no tendría ningún beneficio su administración. Sin embargo, en aquellas situaciones que el sangrado implique compromiso vital, se pueden administrar plaquetas junto con las IVIG y los corticoides, con el fin de disminuir la respuesta inmune. ^(20, 21)

8.1.5.2. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

Si a pesar de la administración de IVIG y corticoides los valores plaquetares no han aumentado y el paciente continúa con clínica hemorrágica, se puede plantear la posibilidad de pasar a tratamientos de segunda línea, ya que hay que recordar que la administración prolongada de corticoides conlleva graves efectos secundarios.

La terapia de elección como tratamiento de segunda línea se basa en los Agonistas del Receptor de la Trombopoyetina (TPO-RA). Seguido de estos, se dispone de otras opciones como la esplenectomía, el rituximab o el fostamatinib. ^(18, 20, 21)

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA

Actualmente, los TPO-RA son los fármacos que menor toxicidad y mayor eficacia y seguridad ofrecen en el tratamiento de la PTI refractaria. Los TPO aceptados en España en este momento son Eltrombopag y Romiplostin, ambos aprobados por la FDA para cualquier fase de la PTI. ^(18, 20, 21)

Entre los efectos adversos de estos fármacos encontramos cefaleas leves-moderadas frecuentes, posible hepatotoxicidad, por lo que se debe controlar analíticamente los niveles de transaminasas. El proceso de transformación leucémica y la mielofibrosis son posibles efectos adversos contemplados por los laboratorios pero no se ha reportado un gran número de casos en la literatura, menos del 5%, por lo que no se recomienda el estudio de médula seriado en los pacientes. ⁽²⁰⁾

La dosificación indicada en la ficha técnica de estos fármacos es:

- Eltrombopag: inicio de dosis con 50 mg/día vía oral. Si buena tolerancia y se requiere un aumento de dosis por necesidades analíticas, esta se puede aumentar con dosis diarias durante el ajuste de cifras de 25-75 mg.
- Romiplostin: la administración es por vía subcutánea, con inicio de dosis de 1 µg/kg/semana subcutáneo. La gran mayoría de los pacientes suelen requerir 3 µg/kg/semana, por lo que en muchas ocasiones se inicia con esta dosis aumentándola hasta los 10 µg/kg/semana.

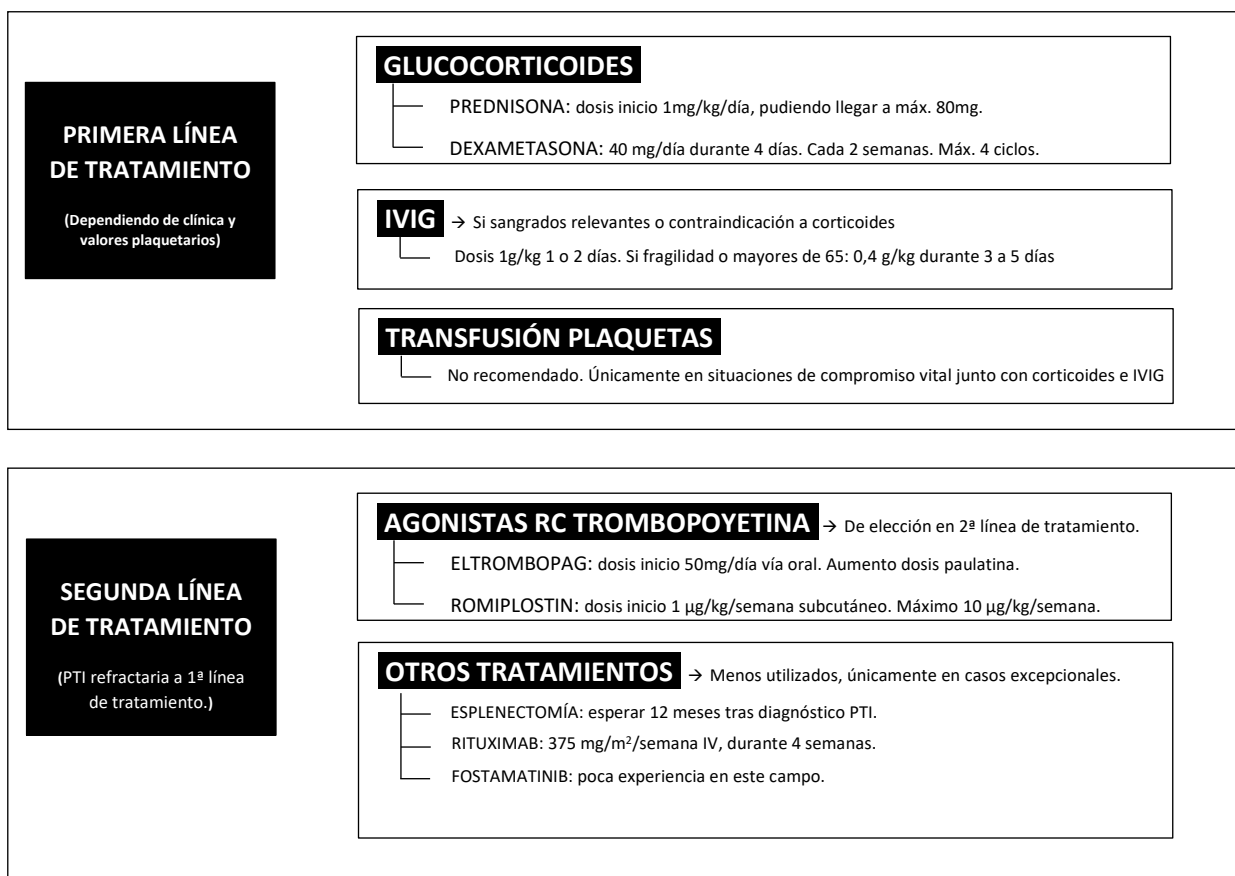
OTROS TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LINEA

En cuanto a la esplenectomía, presenta la mayor tasa de remisiones completas duraderas. Se recomienda esperar por lo menos 12 meses desde el diagnóstico de la PTI para asegurarse de que el paciente no mejora y también haber intentado un tratamiento de segunda línea previamente. Alrededor de un 80% de pacientes esplenectomizados presentan una cifra normal de plaquetas a los 5 años.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el receptor CD20 presente en los linfocitos B. Su dosificación es 375 mg/m²/semana, durante 4 semanas, por infusión IV. Parece ser que los sujetos con anticuerpos frente a GPIIb/IIIa presentan mejor respuesta que aquellos dirigidos contra a GPIb-IX. La remisión lograda dura aproximadamente entre 3 a 5 años. La respuesta al rituximab parece ser más eficaz tras la esplenectomía.

Por último, el fostamatinib es un profármaco inhibidor de la cinasa Syk que reduce la eliminación mediada por el receptor de Fc de las plaquetas recubiertas de autoanticuerpos en el bazo. Es un fármaco poco extendido todavía, con poca experiencia, pero estudios recientes muestran resultados prometedores al respecto. (18, 20, 21)

Figura 6. Líneas de tratamiento PTI.



8.2. ANÁLISIS DE LOS CASOS PRESENTADOS

La necesidad de controlar la infección por Coronavirus SARS-CoV-2 ha conducido al establecimiento del programa de vacunación más rápido y extenso de la historia de la humanidad. Como consecuencia de la vacunación, se han detectado diversos efectos adversos, algunos de ellos de carácter autoinmune, entre los cuales podemos mencionar diabetes mellitus tipo 1, Sd. Guillain Barré o encefalomielitis aguda diseminada. ⁽¹³⁾

Múltiples estudios y publicaciones establecen la PTI como efecto secundario poco común de diversas vacunas incluidas en los calendarios vacunales sistemáticos como rubeola, pneumococo, *Haemophilus influenzae* tipo B, VHB (virus de la hepatitis B), VPH (virus del papiloma humano), VVZ (virus varicela zoster), difteria, tétanos, *Bordetella pertusis* y poliomielitis. En estos casos, la caída máxima de plaquetas se suele observar en la primera semana posterior a la vacunación y más del 80% de los pacientes se recuperan en 2 meses, más concretamente de 2 a 3 semanas. El principal mecanismo es inmunológico, por una reacción cruzada de los anticuerpos plaquetarios con antígenos plaquetarios GPIb/IX, GP Ia/IIa y GP VI. ⁽¹³⁾

Destacar por otro lado que, independientemente de haber sido descritos en este documento dos casos de PTI en relación a vacunas de vectores recombinantes de adenovirus, también se han advertido diversos casos como los referenciados en la bibliografía ^(12, 13, 14, 15) de PTI secundaria a vacunación con las recientes vacunas de mRNA.

Como se ha explicado anteriormente, la PTI es un trastorno autoinmunitario, en el que los anticuerpos inhiben la producción de plaquetas y alteran las circulantes, lo que provoca una trombocitopenia aislada, no asociada a otras alteraciones hematológicas. La mayoría de los casos se tratan de fenómenos autoinmunes, pero existen condiciones secundarias como infecciones virales o vacunas que la pueden desencadenar. Para atribuir la causalidad de PTI a la vacunación frente a SARS-CoV-2 podríamos especular que, o la vacuna o parte de sus proteínas virales, por un lado provoquen una reacción inmune cruzada con proteínas similares del huésped (alterándolas consecuentemente) o bien, que induzcan una perturbación inmunológica con una respuesta de autoanticuerpos preexistentes. ⁽¹⁷⁾

Al ser la PTI una patología, dentro de lo que cabe, medianamente común dentro del contexto hematológico, su aparición puede ser casual tras la vacunación, no consecuencia de la misma. Para distinguir una PTI de novo, de una exacerbación de una PTI no diagnosticada, se requiere conocer la cifra previa de plaquetas del paciente, con el fin de detectar si existían cifras de plaquetopenia alarmantes previamente a las manifestaciones clínicas.

Las complicaciones más graves que pueden derivar de la trombocitopenia, se manifiestan a partir de recuentos inferiores a 5.000 plaquetas, tal y como padecieron nuestros pacientes. Afortunadamente, bajo la estrecha vigilancia en su estancia en el servicio y su seguimiento en consultas externas se consiguió una evolución estable de los mismos. Tal y como se ha visto reflejado en los controles analíticos mostrados, la plaquetopenia de estos pacientes no está respondiendo de forma eficiente al tratamiento administrado, por lo que habría que dilucidar si esta refractariedad, también presenta relación fisiopatológica con las vacunaciones.

En cuanto al manejo de los pacientes que padecían previamente PTI, el consejo asesor del PDSA (Platelet Disorder Support Association) establece que el beneficio de la vacunación es mayor que

el riesgo de exacerbar la PTI. Actualmente, recomiendan tomar valores plaquetarios previos a la vacunación, y tras ella, realizando un seguimiento minucioso por si el paciente iniciara clínica. Si se debe administrar una segunda dosis de la vacuna o si está justificado un cambio a una vacuna diferente en pacientes que desarrollan trombocitopenia o empeoramiento sustancial de la trombocitopenia preexistente con la dosis inicial, requiere más estudio.

En el momento presente no se conocen los datos sobre la incidencia, severidad, duración y respuesta al tratamiento de la PTI secundaria a la vacunación, por lo que es imperativo llevar a cabo un estudio amplio, con el fin de explicar el mecanismo patológico, la epidemiología, las manifestaciones clínicas y el resultado del tratamiento de este suceso. Sin embargo, el riesgo de una PTI parece mínimo si lo comparamos con los riesgos de la infección por el virus. A pesar de que la PTI inducida después de la vacunación es un evento adverso poco frecuente, no debe limitar el uso de vacunas, incluida la vacuna contra el SARS-CoV-2.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información presentada de los casos, ha sido obtenida de forma retrospectiva, a través de la revisión de las historias clínicas y de la base informática de datos analíticos del HUIJXXIII. Las analíticas y pruebas realizadas a ambos pacientes se llevaron a cabo previamente a la redacción de este documento, siguiendo el protocolo de diagnóstico y tratamiento de la PTI utilizado en el servicio de hematología, que ha hecho servir principalmente las recomendaciones de las guías de la Sociedad Española de Hematología y del Instituto Catalán de Oncología.

Para la realización de este Trabajo de Fin de Grado, no se ha realizado ninguna exploración ni prueba, ni se ha recabado información adicional a parte de la requerida por el servicio asistencial habitual en consultas externas. Es por ello, que no se ha solicitado el consentimiento informado de los pacientes sobre los que versan los casos aquí tratados. Los datos identificativos de los pacientes son confidenciales, siendo solo conocidos por el equipo asistencial estrictamente necesario. Por todo lo anteriormente expuesto, tampoco se ha considerado necesario la evaluación y aprobación del mismo por el Comité de Ética de la Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV).

10. CONCLUSIONES

Una vez revisados los casos notificados de PTI secundaria a la vacunación contra SARS-CoV-2 y habiendo expuesto los atendidos en el HUIJXXIII, llegamos a la conclusión de que determinar que haya una verdadera relación en este suceso es algo para lo que tendremos que esperar. No se dispone todavía de datos suficientes de incidencia, métodos analíticos, ni explicación fisiopatológica que respalden la relación de causalidad entre estas dos entidades.

Es conocida la presentación de PTI como efecto adverso en diversas vacunas ampliamente administradas, que forman parte de nuestros calendarios vacunales sistemáticos. Las cifras de mortalidad por COVID-19 y la morbilidad asociada han disminuido exponencialmente desde el inicio de la vacunación. Ésta es una razón más que apoya el claro beneficio de la vacunación

contra el COVID-19 y que justifica que no se deba de retirar su administración por las posibles consecuencias hematológicas que pueda causar.

Tal y como se ha mostrado en este documento, se disponen de diversas líneas de tratamiento para combatir la PTI, y poder combatir esta manifestación adversa. La intromisión de los análogos de la trombopoyetina en la hematología han supuesto un antes y un después en el tratamiento de las trombocitopenias refractarias, siendo ahora una de las principales armas terapéuticas para aumentar los niveles plaquetarios con respuestas exitosas, como se refleja en el caso de nuestros dos pacientes.

La vigilancia activa en la población de presentación de reacciones adversas secundarias a las vacunas y, en el caso concreto de pacientes con trombocitopenias previas, debe de seguir realizándose, con el fin de poder dilucidar si la PTI secundaria a la vacunación puede tener implicaciones más graves o de refractariedad muy prolongada en la población.

11. BIBLIOGRAFÍA

PATOGENIA, TRANSMISIÓN Y SINTOMATOLOGÍA COVID

1. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100–15
2. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastiris E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*
3. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol.*
4. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 91(6):669–70

COAGULACIÓN Y COVID

5. Corrêa TD, Cordioli RL, Campos Guerra JC, Caldin da Silva B, Dos Reis Rodrigues R, de Souza GM, et al. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: An exploratory study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243604
6. Erdinc B, Sahni S, Gotlieb V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. *Adv Clin Exp Med*

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS ADVERSOS VACUNAS COVID

7. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1663–9.
8. Anand P, Stahel VP. Review the safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Saf Surg.* 2021;15(1):20
9. Lee E-J, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2021;96(5):534–7.

10. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*. 397(10269):72–4.
11. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine - United States, march-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 70(18):680–4.

REPORTE DE CASOS PTI EN VACUNAS COVID

12. Tarawneh O, Tarawneh H. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post Covid-19 vaccine. *Am J Hematol*. 2021;96(5):E133–4.
13. Fueyo-Rodriguez O, Valente-Acosta B, Jimenez-Soto R, Neme-Yunes Y, Inclán-Alarcón SI, Trejo-Gonzalez R, et al. Secondary immune thrombocytopenia supposedly attributable to COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5):e242220
14. Julian JA, Mathern DR, Fernando D. Idiopathic thrombocytopenic Purpura and the moderna covid-19 vaccine. *Ann Emerg Med*. 2021;77(6):654–6.
15. Pasin F, Calabrese A, Pelagatti L. Immune thrombocytopenia following COVID-19 mRNA vaccine: casuality or causality? *Intern Emerg Med*. 2021.
16. Gordon SF, Clothier HJ, Morgan H, BATTERY JP, Phuong LK, Monagle P, et al. Immune thrombocytopenia following immunisation with Vaxzevria ChadOx1-S (AstraZeneca) vaccine, Victoria, Australia. *Vaccine*. 39(48):7052–7.

PATOGENESIS Y FISILOGIA TROMBOCITOPENIA

17. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009. 46(1 Suppl 2):S2-14
18. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*;135(7):472–90.
19. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 6(2):16.
20. Lozano ML, Sanz MA, Vicente V. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. SEHH. 2020.
21. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829-66.

DATOS

22. De Trabajo De Efectividad G, Covid-19 V. Análisis de la efectividad de la vacunación frente a COVID-19 en España: Estudios de cohortes [Internet]. Gob.es.
23. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Estrategia de vacunación COVID-19 en España [Internet]. Gob.es.
24. Generalitat de Catalunya. Salut. Dades COVID [Internet]. Dadescovid.cat.