

Trombosis y vacuna para COVID-19. ¡Que podemos decir los hematólogos!

Dr. José M Ceresetto

Servicio de hematología del Hospital Británico de Buenos Aires

jceresetto@intramed.net



**CORREO
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 n° 1: 72-75
Enero - Abril 2021

Recientemente ha surgido una controversia en la población sobre el riesgo de trombosis de la vacuna para el coronavirus SARS-CoV-2 y muchos pacientes nos consultan sobre el riesgo de que una complicación trombótica fatal ocurra luego de vacunarse. Esto se ha visto potenciado por la difusión en los medios de comunicación que resaltan noticias surgidas desde Europa y EEUU en el último mes sobre la suspensión por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de la vacunación a causa de un raro fenómeno de plaquetopenia y trombosis en sitios inusuales, con una mortalidad de hasta 20-40%⁽¹⁾. Sobre este raro evento adverso de la vacuna creo que debemos aclarar algunos conceptos importantes para informar correctamente a nuestros pacientes.

1) Las dos vacunas que mayoritariamente se han visto involucradas en los episodios de trombosis asociada a la vacuna son las de los laboratorios AstraZeneca, desarrollada por la universidad de Oxford (en nuestro medio Covishield o ChAdOx1nCoV-19 recombinante y producida en la India) y la del laboratorio Janssen, también conocida como de Johnson & Johnson, que no está disponible en Argentina. Ambas vacunas comparten la misma plataforma viral recombinante de adenovirus tipo 26 de chimpancé no replicativo. Con las otras vacunas presentes en Argentina no se han descrito episodios de trombosis. La vacuna Sputnik V utiliza dos variedades de

adenovirus (tipo 26 y tipo 5) y la Sinopharm, desarrollada por China, usa virus inactivados. Otras vacunas como las de Pfizer y Moderna utilizan ARN y tampoco han generado este fenómeno de trombocitopenia y trombosis.

- 2) El fenómeno trombótico parece ser semejante al que ocurre en la trombocitopenia inmune asociada a la heparina (HIT), pero en este caso ocurre secundariamente a una vacuna. Este cuadro NO había sido reportado en el estudio original de la vacuna de AstraZeneca (fase III) publicado en The Lancet el 9 de enero 2021 sobre 11636 pacientes evaluados en el Reino Unido, Brasil y Sudáfrica⁽²⁾. La trombosis se caracteriza por asociarse a una caída en el recuento de plaquetas, que en promedio llega a 20-30.000/mm³. Las plaquetas en realidad se consumen por estar activadas por anticuerpos dirigidos al complejo factor plaquetario IV-polianiones y se depositan en el endotelio generando trombosis. Los pacientes tienen valores de dímero-D muy elevados y consumo de los factores y fibrinógeno con micro trombosis vascular⁽³⁾. Exactamente como ocurre en el HIT, pero sin contacto con heparina. Se la ha descrito como una entidad clínica nueva denominada trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna (*vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia* o VITT en inglés).
- 3) El primer caso descrito de trombosis por vacuna ocurrió en Austria a fin de febrero de este año

en una enfermera que falleció por una trombosis esplácnica en 48 horas y fue reportado por Sabine Eichinger, pero ya hay más de 100 casos descritos por la EMA. En los reportes, hasta el momento predominan los cuadros de trombosis en territorio esplácnico y especialmente de los senos venosos cerebrales (TSVC) aunque se la ha asociado también a TVP/TEP. Los episodios de trombosis son graves y en algunos casos fatales. Hasta mediados de abril se registraron 169 casos de trombosis venosa cerebral y 53 casos de otras trombosis con 18 muertes, pero se ha asociado hasta con un 40% de letalidad en Europa. Los casos de trombosis característicamente ocurren entre 4 y 24 días luego de la vacuna para COVID-19 y predominan en pacientes jóvenes y de sexo femenino, sin antecedentes de trombosis o de trombofilia. Toda esta evidencia fue documentada por Andreas Greinacher, especialista en HIT y publicada en el NEJM del 9 de abril 2021⁽³⁾. A principios de abril en EEUU se reportaron 6 casos de trombosis asociados a la vacuna de Janssen con características semejantes a las descritas en Europa con la vacuna de Oxford, con lo que el 13 de abril los CDC y la FDA rápidamente suspendieron su aplicación hasta aclarar el riesgo y como una precaución extrema⁽⁴⁾.

- 4) Luego de estos datos, varios países de Europa suspendieron la aplicación de la vacuna de AstraZeneca y no autorizaron la compra de la vacuna desarrollada por Janssen. La EMA determinó el 7 de abril que la trombosis debe incluirse como un "raro efecto adverso de la vacuna" desarrollada por la universidad de Oxford. En Inglaterra el organismo de salud estatal especificó que las mujeres menores de 30 años deben tener, al vacunarse, una alternativa a la vacuna de AstraZeneca. Alemania y Canadá solo autorizaron su uso en mayores de 50 años. Incluso se suspendieron al menos transitoriamente, los estudios en niños que se estaban desarrollando con esta vacuna. En Argentina aún no se ha reportado ningún caso de trombosis asociada a la vacuna de AstraZeneca, pero sólo recibimos 218000 dosis para administrar desde finales de marzo.
- 5) La recomendación actual de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) es, en pacientes recientemente vacunados (entre 4 y 28 días) con las vacunas de AstraZeneca y John-

son & Johnson, que tengan síntomas agudos de TSVC, trombosis esplácnica o TVP/TEP y que además tengan un recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm³ hacer urgente la consulta al hematólogo para descartar una VITT. Las pruebas específicas para confirmar el cuadro deben incluir un dosaje por ELISA de anticuerpos contra factor IV plaquetario, dímero-D cuantitativo, medición de fibrinógeno y factor VIII⁽⁵⁾.

- 6) El tratamiento de la VITT cuenta, por supuesto, con muy poca información, pero se ha recomendado, además de anticoagulación, usar dosis altas de inmunoglobulina endovenosa y corticoides para bloquear la respuesta inmune. A pesar de la plaquetopenia extrema, no se recomienda la transfusión de plaquetas y posiblemente tampoco el uso de heparina, sino más bien agentes que no interactúen con el factor IV de las plaquetas, como el fondaparinux, danaparoid, argatroban o los anticoagulantes orales directos⁽⁶⁾. En Argentina la única alternativa disponible son los anticoagulantes directos. Incluso recientemente se ha sugerido usar el efecto inhibitorio del ibrutinib sobre la activación y agregación de las plaquetas al bloquear al receptor FC CD32a como otra alternativa terapéutica de esta rara enfermedad⁽⁷⁾, tal como se ha sugerido también en HIT.
- 7) La incidencia verdadera de la trombocitopenia inmune inducida por vacuna del COVID-19 no se conoce, pero las primeras aproximaciones estimaban que ocurre en uno cada 250.000 personas (0.0004%). En Inglaterra se describieron 30 casos en 18 millones de dosis administradas. En toda Europa se han reportado 222 casos con 34 millones de dosis administradas y evaluadas. Los registros en Alemania parecen ser los más confiables y reportan un caso cada 100 mil vacunados y ésta es la incidencia que toma la EMA como representativa. Para la vacuna de Janssen se reportaron 6 casos en 6,8 millones de dosis administradas en EE. UU.
- 8) Por supuesto, es posible que también exista un aspecto político en la difusión intensa y severa de los eventos trombóticos asociados a la vacuna de Oxford. Esta vacuna tiene la particularidad de haber sido desarrollada "al costo" y sólo con fines académicos y humanitarios. De hecho, está inscrita en el programa COVAX de la WHO, y uno de sus objetivos es la asignación equitativa

en el mundo de vacunas para COVID-19 y, de esta forma, dar fin a la pandemia. Además, es más fácil de almacenar que otras vacunas contra COVID-19. Queda claro que existen otros intereses económicos que ven en la venta de la vacuna una oportunidad independiente. Y por supuesto, este efecto adverso puede potencialmente ser utilizado por los movimientos denominados “anti vacuna”.

9) Sabemos que una vacuna no debería generar complicaciones serias y mucho menos una trombosis potencialmente fatal. Y que la percepción psicológica del riesgo tiende a sobreestimar las situaciones catastróficas pero muy infrecuentes (muerte por la caída de un avión) y a subvalorar los eventos cotidianos y frecuentes (muerte en un accidente de tránsito por no usar cinturón de seguridad). Con lo que podemos cometer el riesgo de sugerir NO VACUNAR a la población con la vacuna de Oxford. Sin embargo, no debemos perder de vista la perspectiva de que la infección por COVID-19 tiene una letalidad de 0,02% en Argentina (2.860.884 casos y 61.644 muertes hasta el 25 de abril 2021) y de cerca del 3-5% en poblaciones de alto riesgo por comorbilidades. La vacuna reduce en más del 82% la mortalidad y necesidad de internación en cuidados intensivos por coronavirus. Esto es mucho mayor que los eventos trombóticos esperados por la vacuna, en algunos casos en poblaciones sin riesgo de 1 por

millón de dosis administradas. Dado que los beneficios de la vacunación superan con mucho sus riesgos, se ha determinado en la EMA y en la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas de Argentina (CoNaSeVa) que se avale el uso de la vacuna de AstraZeneca y aconsejan continuar con la campaña de vacunación^(1,8). Tal vez en mujeres jóvenes se podría considerar usar otra vacuna que utilice una plataforma diferente como vector viral o que no se haya relacionado con trombosis, pero aún no contamos con una evidencia clara que justifique este cambio con certeza.

10) Los casos descritos y su fisiopatología no se relacionan con el antecedente de trombofilia o eventos tromboembólicos previos. Esta enfermedad nueva parece ocurrir por un mecanismo inmune gatillado por el vector viral. Por lo tanto, estos pacientes no deberían presentar mayor riesgo de un evento trombótico por la vacuna y deben recibir la vacuna para COVID-19, aún la del laboratorio AstraZeneca. Esta sugerencia está secundada por la CoNaSeVa⁽⁸⁾.

11) Tampoco el hecho de estar previamente anticoagulado con anticoagulantes orales debido a un evento trombótico venoso o como profilaxis de tromboembolismo de origen cardioembólico determina ninguna contraindicación para cualquiera de las vacunas y se pueden administrar en forma intramuscular en el músculo deltoides sin riesgo⁽⁸⁾.

Bibliografía

1. Vacuna frente a COVID-19 de AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinante])) Información general sobre Vaxzevria y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE Disponible en <http://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca>. Actualizado 04-2021.
2. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111.
3. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
4. U.S. Food & Drugs Administration. Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine. 13/04/2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdcand-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>
5. Ishac Nazy, Ulrich J Sachs, Donald M. Arnold y col. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) for SARS-CoV-2 infections: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. doi: 10.1111/JTH.15341
6. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481. Epub ahead of print. PMID: 33822348.
7. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost*. 2021 Apr 13. doi: 10.1055/a-1481-3039. Epub ahead of print. PMID: 33851389.
8. Informe especial de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa), Abril 2021. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo del síndrome trombótico post administración de vacunas contra la COVID-19.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.