

Vacunas frente al SARS-COV-2 y trombosis



Òscar Lorente Furió
R5 Medicina Interna



Antecedentes



Vacuna gripe → No trombosis descritas

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía

Frecuencia no conocida (*)

Vacuna triple vírica → No trombosis descritas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Antecedentes



Antecedentes

24-03

EMA → 269 casos, 45 muertes
→ 20M vacunas

08-04

EMA → A-Z relación causal trombos
España: > 60 años

20-04

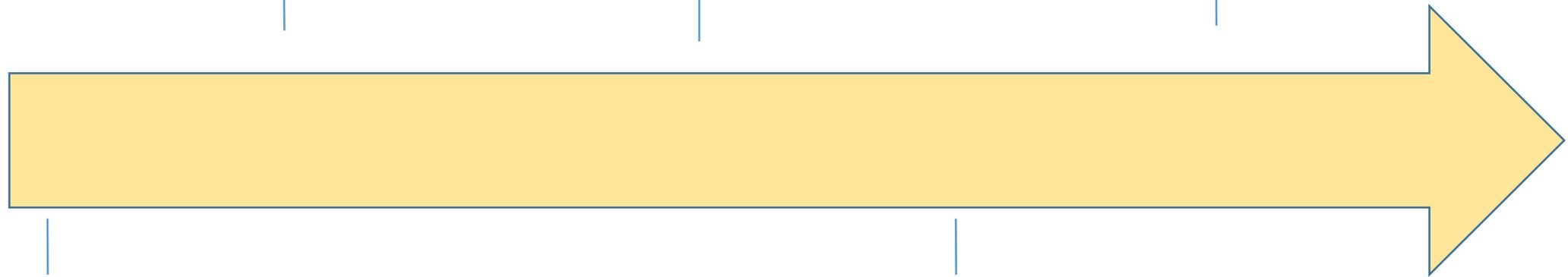
EMA → J-J relación causal trombos
España: > 70 años

Principio marzo

Casos de trombos tras A-Z →
Austria, Noruega, Alemania,
Dinamarca

13-04

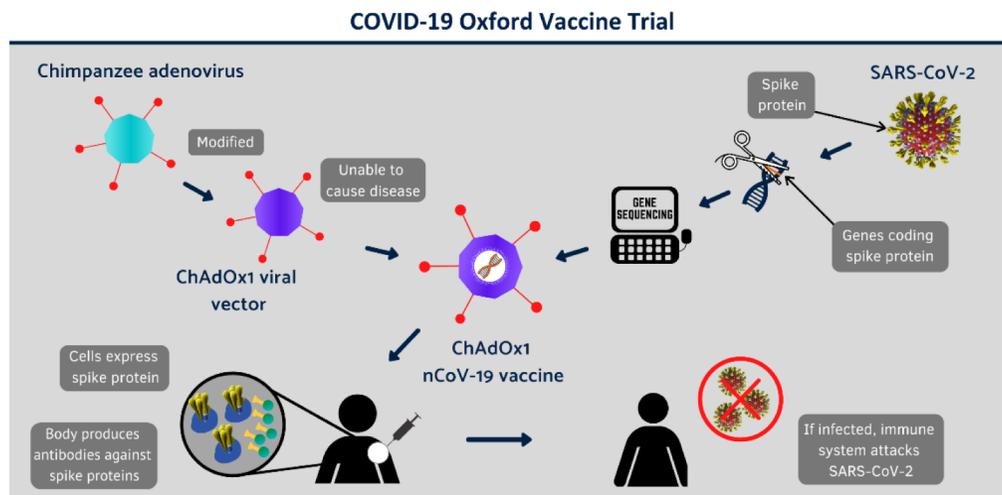
J-J → Para distribución hasta estudiar trombos



Antecedentes

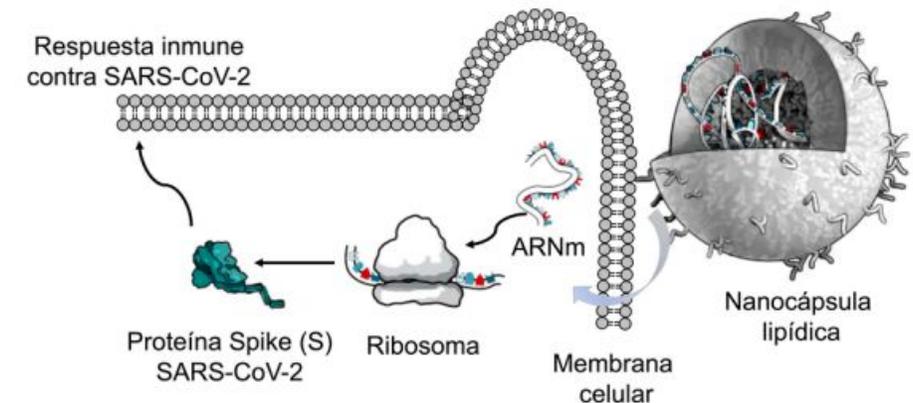
Vacunas vectoriales

- **Astra-Zeneca** (ChAdOx1 → Adenovirus chimpancé)
- **Janssen** (Adenovirus type 26)
- **Sputnik V** No results were found.



Vacunas RNAm

- **Pfizer–BioNTech**
- **Moderna**



Características trombosis



2-3d - Reacción habitual

Intervalo sano

6-21d – Deterioro clínico y trombosis

- **Predominio mujeres**
- **Pacientes jóvenes**
- **Trombopenia grave en alta proporción**

European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a la COVID-19. AEMPS

Características trombosis

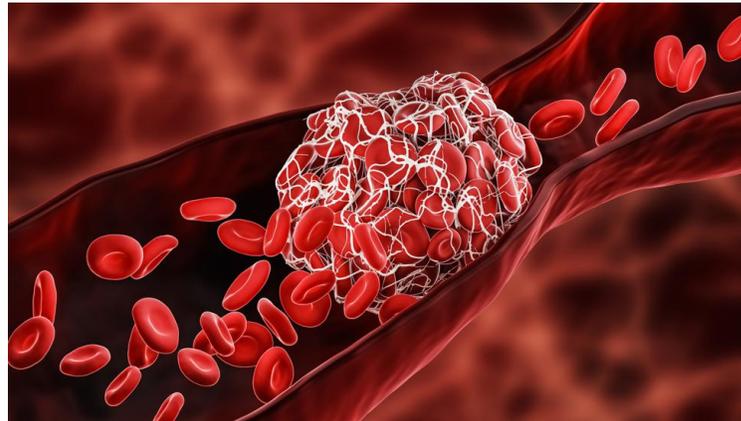
“Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por la Vacuna” (VIPIT)



Síndrome similar a Trombopenia inducida por heparina



Trombosis de senos venosos cerebrales y vv. esplácnicas / CID / Sangrados



European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos tromboticos tras la vacunación frente a la COVID-19. AEMPS

VIPIT – Primeras descripciones



11 pacientes con Trombosis o trombocitopenia
Media 36 años
9 cerebrales, 3 esplácnicas, 3 TEP y 4 otras. 5 CID
6 murieron



5 pacientes con trombosis o trombocitopenia
32-54 años
4 hemorragia cerebral. 3 llevaban anticoncepción
3 murieron

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;NEJMoa2104840.

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9.

Hipótesis causales

Más probables

- **Respuesta al adenovirus** → Diferencia con vacunas RNAm
- **Respuesta inmune a la vacuna** → A-Z incluye secuencia **Activador del Plasminógeno Tisular** para aumentar la inmunogenicidad
- **Respuesta directa al RNA** → Formación **Ac-PF4**

Menos probables

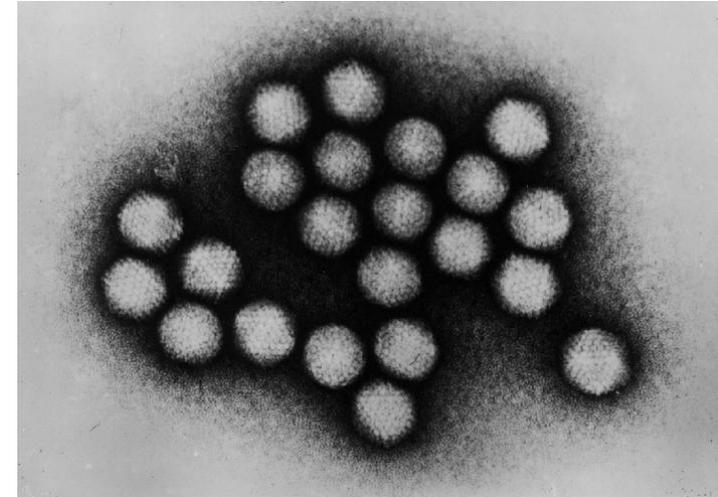
- **Excipientes** → No trombogénicos
- **Spike SARS-COV-2** → Compartido por resto de vacunas
- **Infección por SARS-COV-2 concomitante** → Gran mayoría PCR negativa

Hipótesis: respuesta al adenovirus

Tras inyección de partículas de adenovirus → Trombosis, trombocitopenia por consumo y CID

Mecanismos:

- **Porción RGD** del adenovirus → Unión $\alpha\text{IIb}/\beta\text{3}$ plaquetas
- **Unión al factor plaquetario 4** (= T1H 2)
- Formación de **autoanticuerpos activadores de plaquetas**
- **Daño endotelial** por el virus
- **SIRS** por activación plaquetaria y endotelial



↓ **cantidad adenovirus + Mecanismo antiPF4**

Polimorfismos integrinas $\alpha\text{IIb}/\beta\text{3}$ y receptores Fc → Susceptibilidad interindividual.

European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])

Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. Br J Haematol. 2003 Dec;123(5):903-5

Trombopenia Inducida por Heparina

	Tipo 1	Tipo 2
Epidemiología	↑ Frec (20%)	↓ Frec (1-3%) → Mujeres / Ambientes inflamatorios
Gravedad	Leve (>100k)	Grave (>30k) → VIPIT más
Tiempo	1-3 d	4-10 d
Mecanismo	Acción directa	Inmune → IgG contra Hep-PF4
Clínica	Asintomático	Hemorragias + Trombos (venosos +/- arteriales) No CID
Tratamiento	Nada – Suspende heparina	Suspende heparina +/- Inh directos trombina heparinoides

Trigger → Vacuna menos continuo

VIPIT – Primeras descripciones: diagnóstico

100% muestras primeros dos estudios



Detección de Ac (ELISA) frente al Factor plaquetario 4

+

Tests de activación plaquetaria inducidos por PF4 +

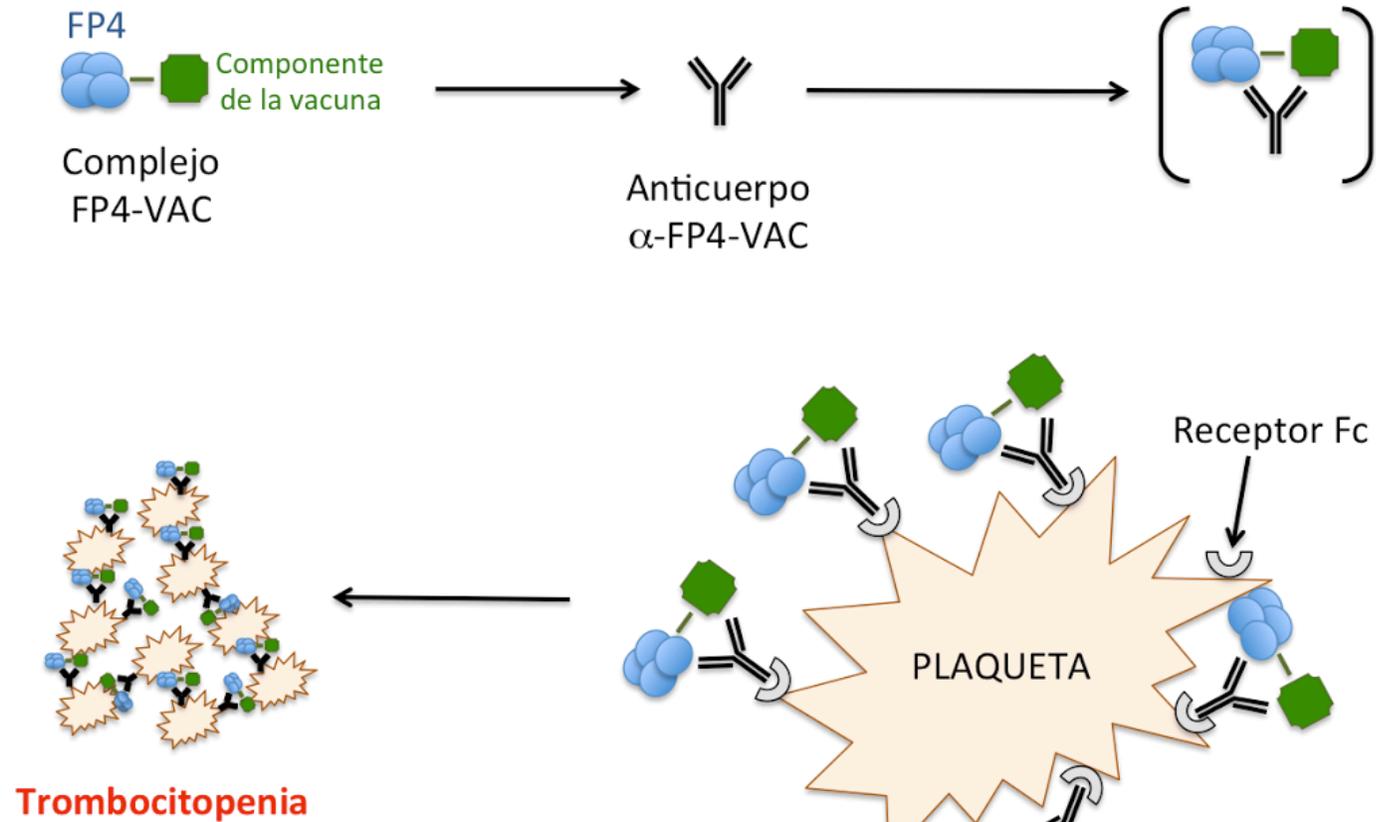
+

Dímero D alto, Fibrinógeno bajo y Tiempos de Coagulación normales

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;NEJMoa2104840.

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9.

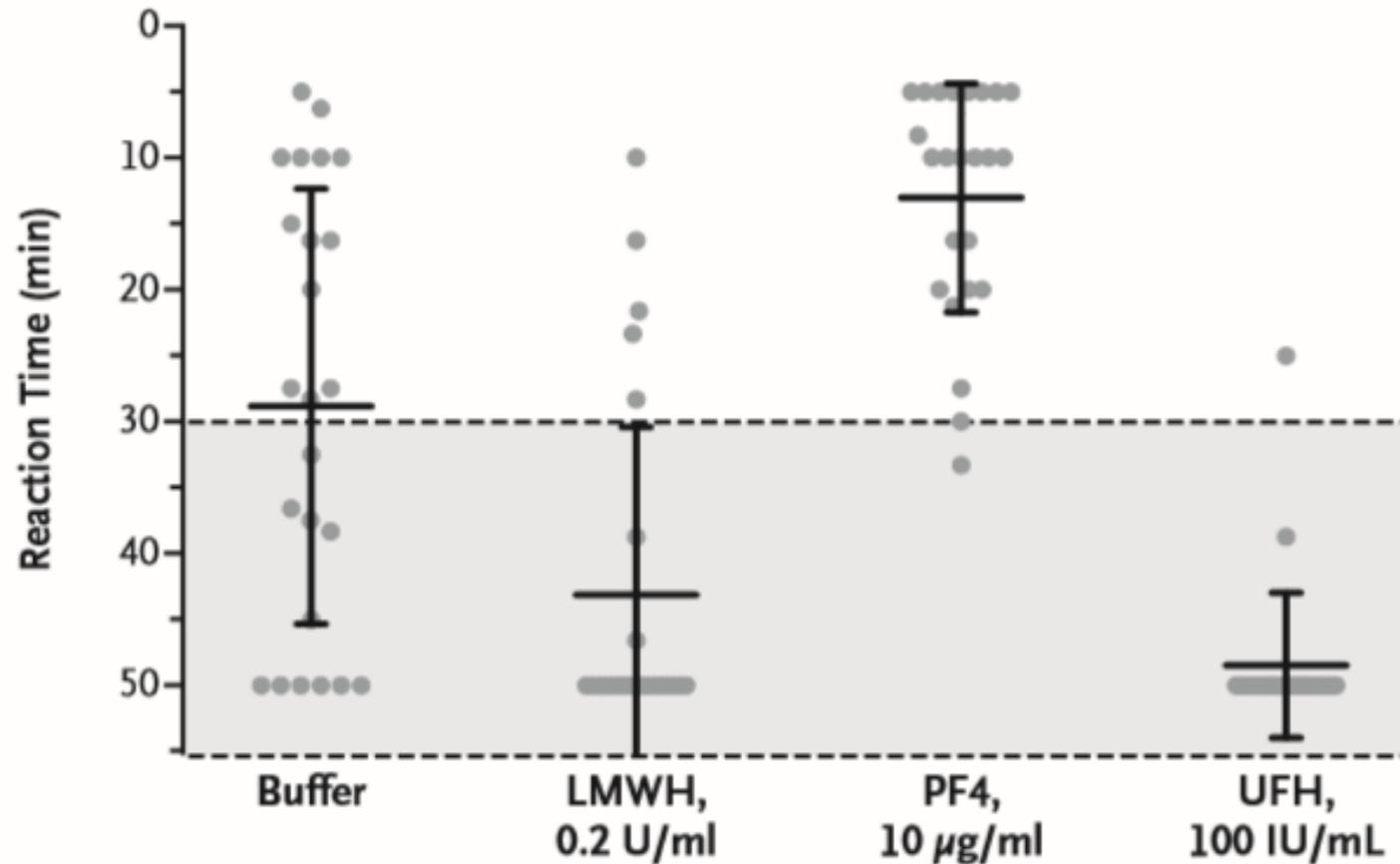
VIPIT – Primeras descripciones: diagnóstico



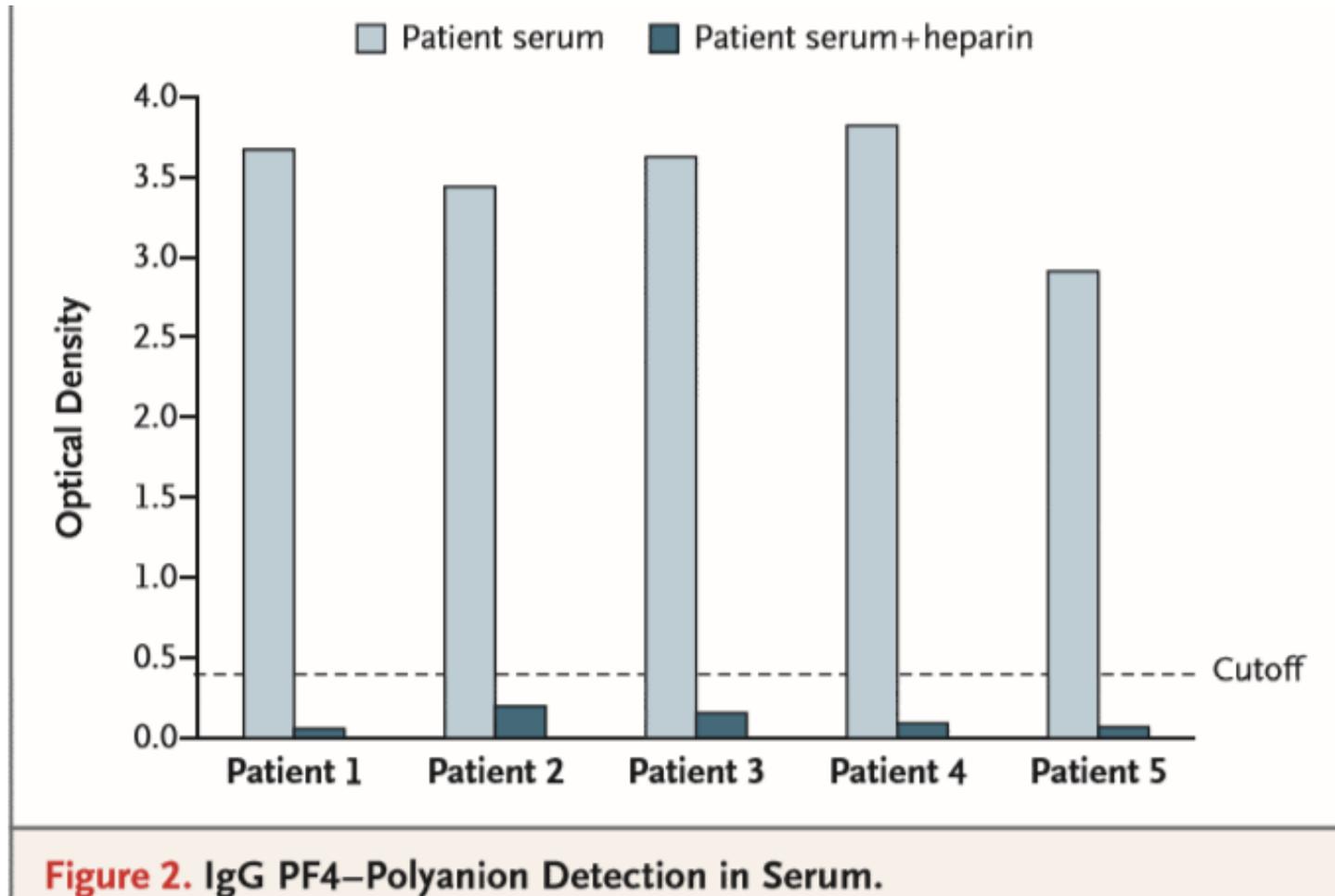
Se desaconseja si antecedente de TIH

VIPIT – Primeras descripciones: diagnóstico

B Platelet-Activation Assays in 24 Patients with Clinical VITT



VIPIT – Primeras descripciones: diagnóstico

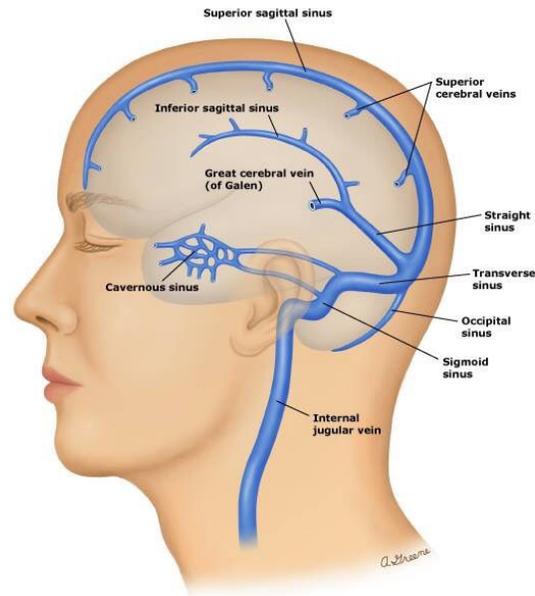


Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9.

Trombosis venosa cerebral

Incidencia:

- 0,2-1,6 casos/100.000 personas → Descritos 14 casos en COVID
- **Media 35 años y Mujeres**
- Factores de riesgo: protrombóticos (ACO)



También aparece en:

- Trombocitopenia inmune
- **TIH 2**

Trombosis venosa cerebral

Clínica:

- **Cefalea (88%).** Súbita o **progresiva** que **empeora con decúbito**, por la noche, con el valsalva y el ejercicio y no responde a tto
- **Convulsiones**
- **Paresia**
- **Papiledema**
- **Alteración nivel de conciencia**
- **Otros:** alteraciones conductuales, vómitos, alteración marcha, afasia

Diagnóstico: retraso 7 días

- **Venografía por TAC o angio-RMN**

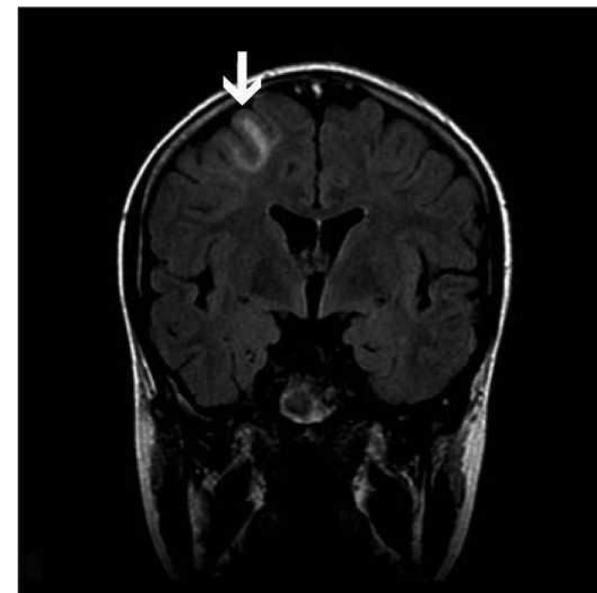
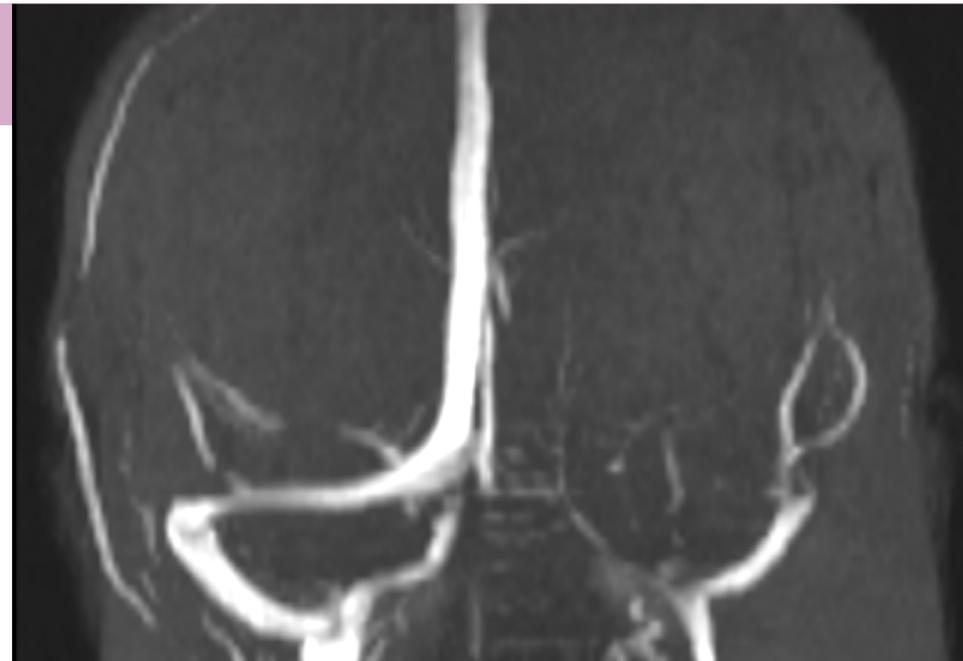


Un TAC-RMN normales sin contraste
no descartan

Trombosis venosa cerebral



Neurologia. 2011;26:488-98



Trombosis esplácnica

Definición: trombosis portal, suprahepáticas, esplénica y mesentérica

Incidencia:

- 50 casos/100.000 personas
- Cirrosis y factores protrombóticos globales y locales



Clínica:

- **Dolor abdominal subagudo** cólico y difuso + vómitos/diarrea/fiebre
- **Signos de hipertensión portal si trombosis portal**
- **Exploración abdominal anodina** hasta isquemia

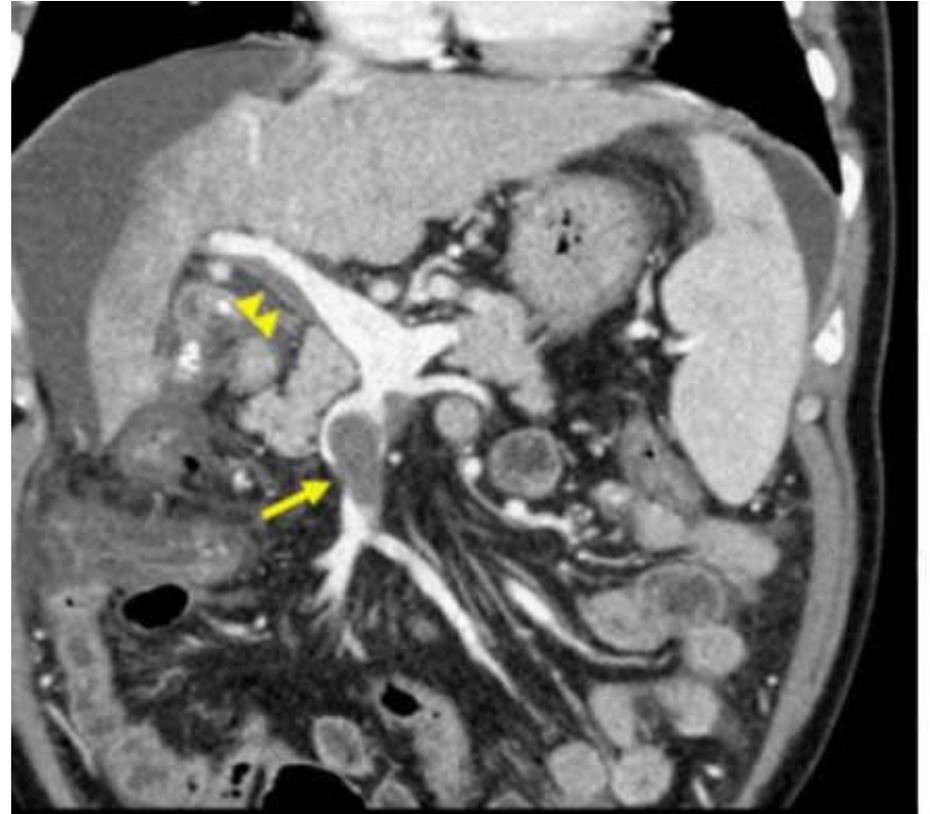
Trombosis esplácnica

Diagnóstico: retraso 7 días

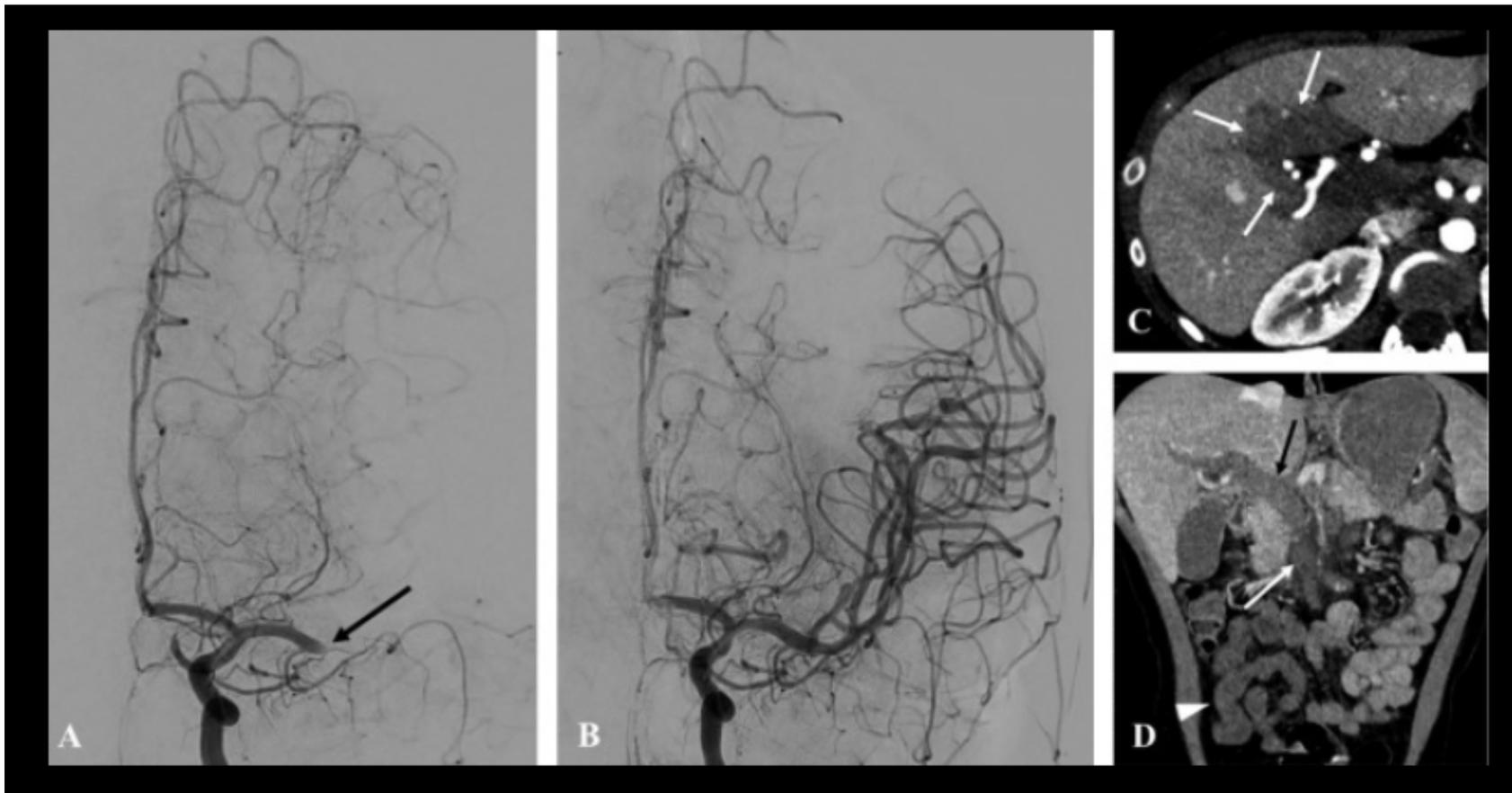
○ Analítica:

- Hemoconcentración, **plaquetopenia** que puede estar **ausente** y leucocitosis
- **Acidosis metabólica** y **↑ de lactato**, CK y amilasa cuando progresión a isquemia

○ **AngioTAC abdominal**



Trombosis esplácnica

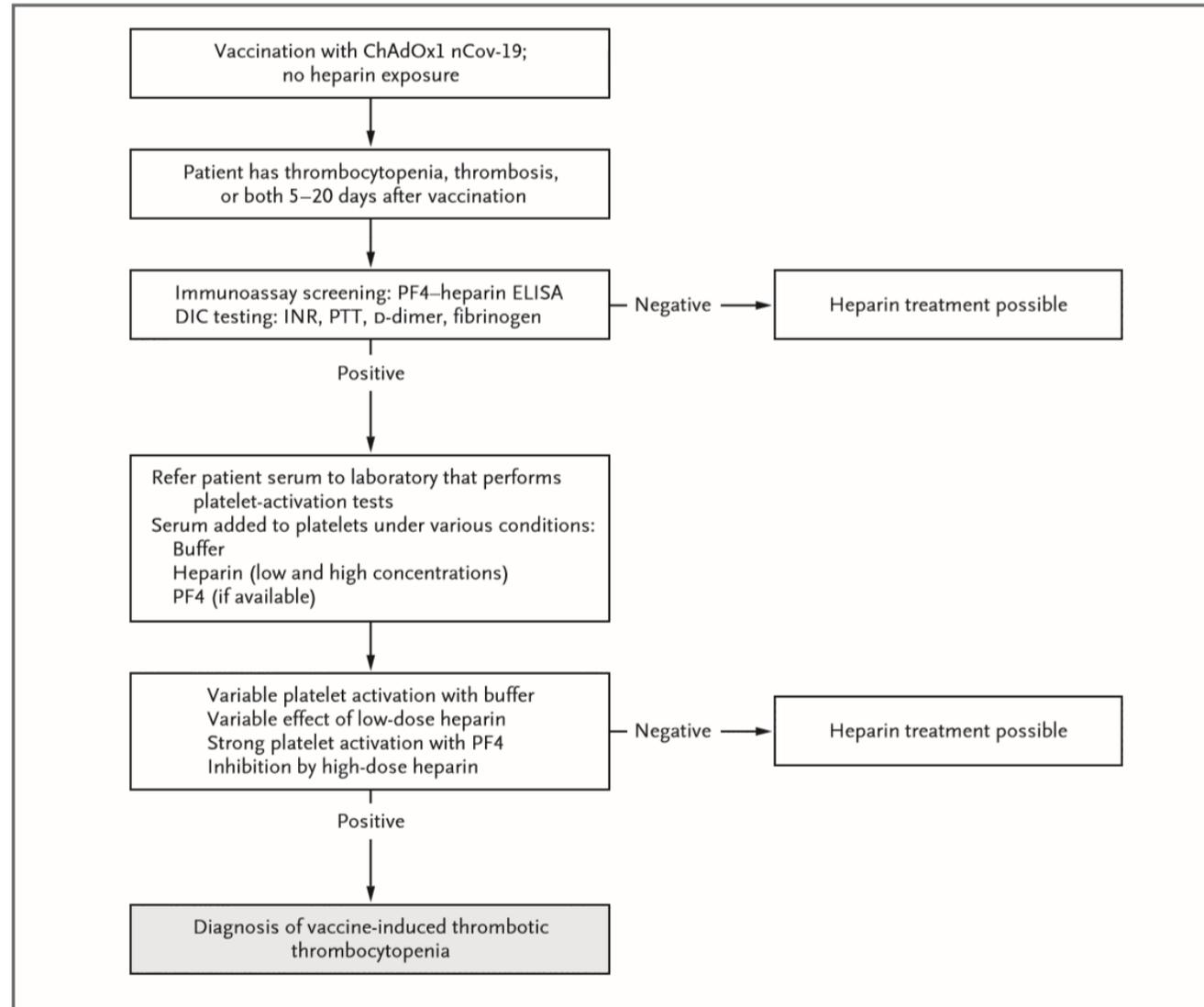


Otras trombosis

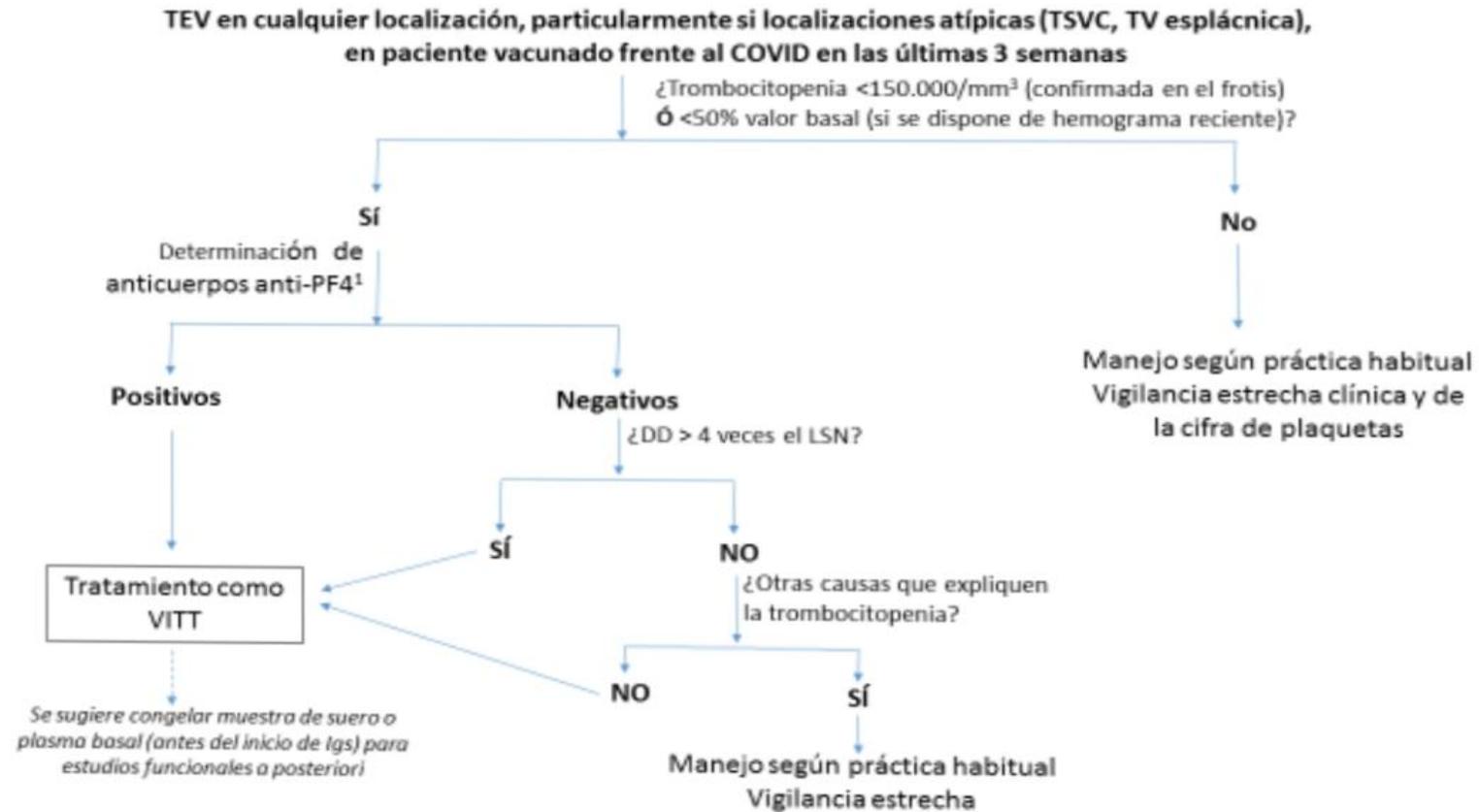
- TVP y TEP
- Trombosis arterial → Isquemia aguda
- CID



VIPIT – Algoritmo diagnóstico



VIPIT – Algoritmo diagnóstico 2



La determinación mediante ELISA resulta de mayor fiabilidad. Si + → Congelar muestra de suero o plasma basal previo al inicio de Igs para estudios a posteriori sobre la capacidad de los anticuerpos de activar las plaquetas in vitro

VIPIT – Recomendaciones a pacientes



“Los síntomas sobre los que debe de estar alerta y buscar atención médica si se presentan, incluyen: **dificultad para respirar; dolor en el pecho; hinchazón o dolor en una pierna; dolor abdominal persistente; dolor de cabeza intenso y persistente** o que empeora más de 3 días después de la vacunación; visión borrosa o doble; **múltiples hematomas pequeños, manchas rojizas o violáceas en la piel**”

VIPIT – Tratamiento

1) Si **ausencia sangrado activo** clínicamente relevante (no hemorragia cerebral secundaria a infarto venoso), iniciar **tratamiento anticoagulante alternativo a HBPM o HNF** con:

- **Argatroban** iv (de elección si $ClCr < 30$ mL/min).
- **Bivalirudina** iv.

Ambos:

- **De elección en caso de trombosis graves:** senos venosos cerebrales, TV esplácnica, TEP extenso y TVP de EEII extensa
 - **TTPA intervalo terapéutico: 1,5-3** → Menores si trombocitopenia $< 30.000/mm^3$ o infarto hemorrágico secundario a TSVC
- **Fondaparinux sc.** Si trombocitopenia < 30.000 reducir dosis a mitad.
 - **Rivaroxaban o Apixaban vo.** En trombosis “**menos graves**”, sin sangrado activo y que mantienen una cifra de plaquetas $> 50.000/mm^3$.



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;NEJMoa2104840

Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Apr 9.

VIPIT – Tratamiento

2) **Asociar tratamiento** con (uno de los dos):

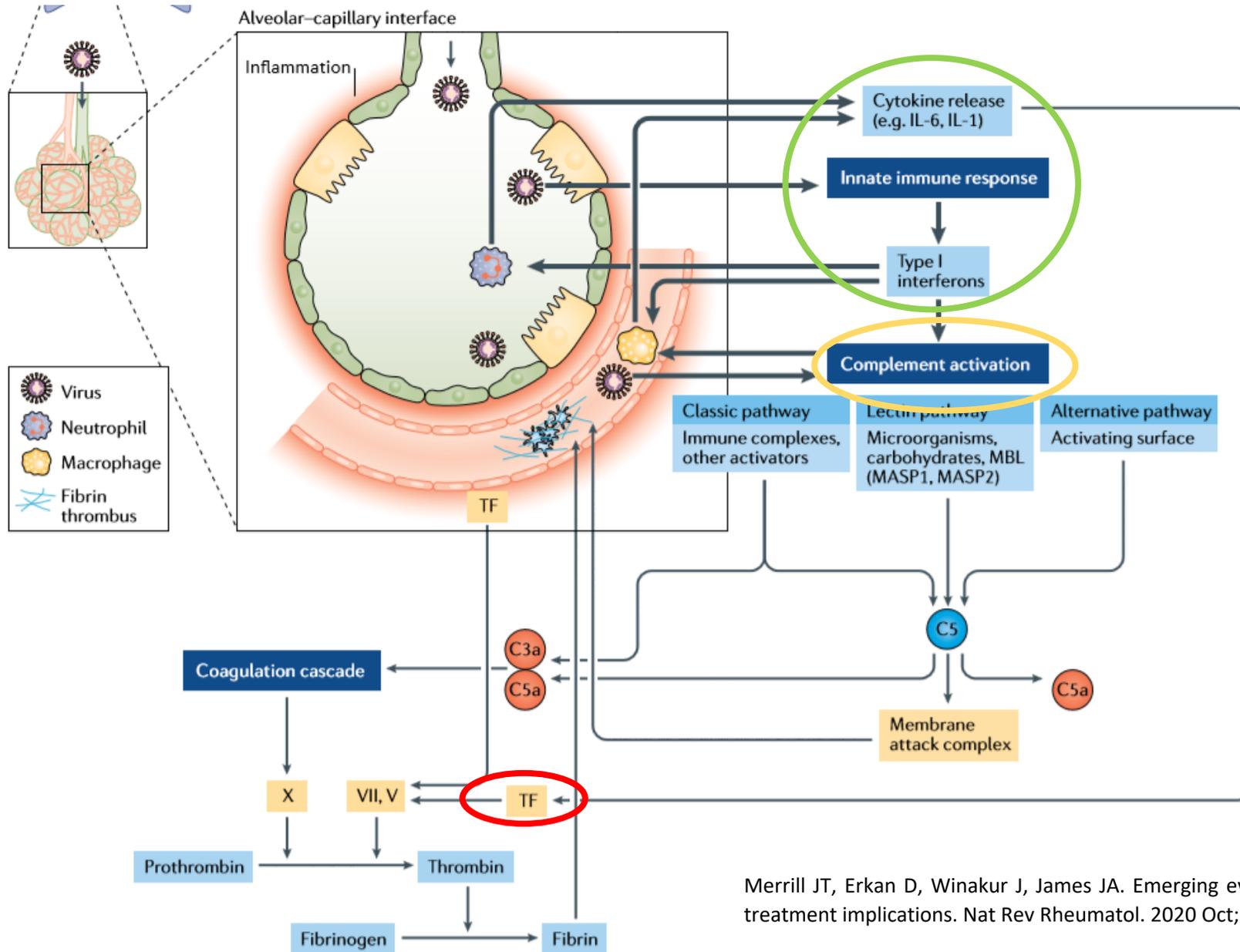
- **Inmunoglobulinas iv:** 1gr/Kg/día x 2 días (preferible) o 0,4gr/Kg/día x 5 días → Reducen trombocitopenia e inhiben activación plaquetaria por el receptor Fc.
- **Plasmaféresis** (reposición con albúmina) → En caso de **contraindicación para las Igs.**

3) **Contraindicada la transfusión de plaquetas** (prtrombóticas) → Salvo sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.

4) En caso de **sangrado activo e hipofibrinogenemia** → **Concentrado de fibrinógeno** para niveles > 150 mg/dL.

5) **Antagonistas vit K** → Contraindicados durante trombopenia y CID (microtrombosis por depleción de prot C).

COVID-19 Y EL SÍNDROME TROMBÓTICO



Trombopenia leve

- UCI: 20-25%
- Ingresados: 5%
- Infección: 1%

Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. Nat Rev Rheumatol. 2020 Oct;16(10):581-589

Balance Beneficio-Riesgo – Fichas técnicas

Astra-Zeneca y Janssen: R trombosis-trombocitopenia <1:10.000

Pfizer-BionTech y Moderna: no descritas



Balance Beneficio-Riesgo

El riesgo de trombos raros por la vacuna

- 🧑 20-29 años: 2 en 100.000
- 🧑 30-39 años: 1,5 en 100.000
- 🧑 40-49 años: 1 en 100.000
- 🧑 50-59 años: 0,8 en 100.000
- 🧑 60-69 años: 0,5 en 100.000

El riesgo de ingreso en UCI por covid

- 🧑 20-29 años: 150 en 100.000
- 🧑 30-39 años: 400 en 100.000
- 🧑 40-49 años: 700 en 100.000
- 🧑 50-59 años: 1.100 en 100.000
- 🧑 60-69 años: 1.500 en 100.000
- 🧑 +90 años: (Es mayor el riesgo de morir)

El riesgo de morir por covid

- 🧑 20-29 años: 30 en 100.000
- 🧑 30-39 años: 75 en 100.000
- 🧑 40-49 años: 200 en 100.000
- 🧑 50-59 años: 450 en 100.000
- 🧑 60-69 años: 1.000 en 100.000
- 🧑 +90 años: 15.000 en 100.000 (1 de 6)

El riesgo real de vacunarse contra el Covid-19

Probabilidades de... / En porcentaje (%)

Trombo por AstraZeneca	0,0001	o incluso menor
Trombo por Janssen	0,00008	
Trombo por Covid-19	16,5	en pacientes con pronóstico grave
Trombo por píldora anticonceptiva	0,12	o incluso menor
Trombo por fumar	0,17	
Ganar el Gordo de Navidad	0,001	
Que te caiga un rayo	0,0002	
Acabar hospitalizado por Covid-19	10,01	
Morir en España tras contagiarte de Covid-19	2,27	según datos del Ministerio de Sanidad

Conclusiones

- **Vacunas vectoriales** → Aumento caso de trombosis.
- **Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por la Vacuna:**
 - **Similar TIH 2.**
 - **Hipótesis:** tPA, respuesta directa al RNA o adenovirus (más plausible) → En investigación.
 - **Clínica:**
 - **Vacuna** → Síntomas 2-3d → Mejoría → 6-21d: trombopenia / trombos / hemorragias.
 - Trombos: senos cerebrales, esplácnicos, TEP, TVP y CID.



Conclusiones

- **Trombocitopenia Inmune Protrombótica Inducida por la Vacuna:**
 - **Diagnóstico:** Clínica + Trombopenia + Ac PF-4 + ↑ Dímero D.
 - **Tratamiento:**
 - 1) **Argatroban y Bivalirudina** 2º Fondaparinux y Rivaroxaban y Apixaban.
 - 2) + Inmunoglobulinas / Plasmaféresis.
 - 3) **No transfusión de plaquetas** → Excepto sangrado grave.
 - 4) **Antagonistas vitamina K** → Tras proceso agudo.



Conclusiones



GRACIAS

Bibliografía

- European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines) EPITT no:19683.
- Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. *Hum Gene Ther.* 2007 Sep;18(9):837-48. doi: 10.1089/hum.2007.0051. PMID: 17767399.
- Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, Chen SJ, Varnavski AN, LeClair C, Raper SE, Wilson JM. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther.* 2001 May;3(5 Pt 1):708-22. doi: 10.1006/mthe.2001.0330. PMID: 11356076.
- Vaxzevria® (vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca): actualización sobre el riesgo de trombosis Conclusiones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC). Fecha de publicación: 7 de abril de 2021 Categoría: medicamentos de uso humano, farmacovigilancia Referencia: MUH (FV), 04/2021
- Análisis contextualizado de beneficios y riesgos de la vacuna frente a la COVID-19 de Astrazeneca. Fecha de publicación: 23 de abril de 2021 Categoría: la AEMPS, medicamentos de uso humano, vacunas, COVID-19 Referencia: MUH 07/2021. Vaxzevria
- Sociedad Española De Trombosis Y Hemostasia (SETH). Alarmas relacionadas con la vacuna de astrazeneca.
- Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th Edition.*
- Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Oct;16(10):581-589
- 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;NEJMoa2104840. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769; PMCID: PMC8095372.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub ahead of print. PMID: 33835768.
- Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a la COVID-19. AEMPS
- Garnier M, Curado A, Billoir P, Barbay V, Demeyere M, Dacher JN. Imaging of Oxford/AstraZeneca® COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Diagn Interv Imaging.* 2021 Apr 28:S2211-5684(21)00107-8.