

Reporte de caso/ Case report

## Reporte de un caso de plaquetopenia y trombosis secundaria a la vacuna chAdOx1 nCov-19

Dora Montiel- Jarolin\* , Estela Torres , Magali Jarolin , Verónica Taboada , Luis Sánchez 

Hospital Nacional. Departamento de Medicina Interna. Asunción, Paraguay

**Cómo referenciar este artículo/  
How to reference this article**

**Montiel-Jarolin D, Torres E, Jarolin M, Taboada V, Sanchez L.** Reporte de un caso de plaquetopenia y trombosis secundaria a la vacuna chAdOx1 nCov-19. *Rev. cient. cienc. salud* 2021; 3(2):120-125

### RESUMEN

**Introducción.** La vacuna contra el COVID-19, AstraZeneca, podría dar lugar al desarrollo de anticuerpos contra el factor 4 plaquetario, y desencadenar manifestaciones de trombocitopenia asociados a episodios trombóticos de localización inusual. Se presenta el caso de una paciente con plaquetopenia y trombosis asociada a la vacuna Astrazeneka internada en el Hospital Nacional en agosto 2021. **Caso clínico:** Mujer de 54 años de Yaguarón, recibió la vacuna Astrazeneka el 19 de junio de 2021, después de 26 días presentó múltiples lesiones equimóticas en miembros inferiores, sin trauma previo, gingivorragias, y epistaxis en moderada cantidad. Por el recuento plaquetario menor a 10.000 se la ingresa al Hospital. No recibió heparina. Los signos vitales normales, IMC 25, recuento de plaquetas  $<10.000/\text{mm}^3$ , tiempo de protrombina 89%, tiempo parcial de tromboplastina activada 28 segundos, otros parámetros hematológicos normales. Anticuerpo antinuclear (ANA), anti DNA, antiproteinasa 3, anti mieloperoxidasa: negativos; c3 y c4 normal. Serología IgM negativa para toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes, rubeola, Chagas, VIH, hepatitis B, C. Ecodopler venoso de miembros inferiores muestra una trombosis de la vena safena parva bilateral. Es tratada con pulsos de metilprednisolona 1g/3 días, seguida de prednisona vía oral 1mg kg/p//día, con recuperación del recuento de las plaquetas. No se realizó prueba anticuerpo anti factor 4 plaquetario. **Conclusión:** Por la relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de la plaquetopenia y trombosis, se podría considerar como un efecto adverso de la vacuna Astrazeneka.

**Palabra Clave:** trombocitopenia; trombosis; vacuna; efecto secundario

### Report of a case of thrombocytopenia and thrombosis secondary to the vaccine chAdOx1 nCov-19

### ABSTRACT

**Introduction.** The COVID-19 vaccine, AstraZeneca, may lead to the development of antibodies against platelet factor 4, and trigger manifestations of thrombocytopenia associated with thrombotic events of unusual location. A case of a patient with thrombosis associated with the Astrazeneka vaccine and admitted to the National Hospital in August 2021 is presented. **Clinical case:** A 54-year-old woman from Yaguaron, received the Astrazeneka vaccine on June 19th, 2021, 26 days later she presented multiple ecchymotic lesions in lower limbs with no history of trauma, gingivorrhagia, epistaxis in moderate quantity. Due to a platelet count lower than  $10,000/\text{mm}^3$ , she was admitted to the Hospital. She did not receive heparin. Vital signs were normal, BMI 25, platelet count  $<10,000$  per  $\text{mm}^3$ , prothrombin time 89%, activated partial thromboplastin time 28 seconds, other hematological parameters normal. Antinuclear antibody (ANA), anti DNA, antiproteinase 3, anti

Fecha de recepción: agosto 2021 Fecha de aceptación: octubre 2021

\*Autor correspondiente: Dora Montiel-Jarolin

email: [dradoramontiel@hotmail.com](mailto:dradoramontiel@hotmail.com)



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia *Creative Commons*

myeloperoxidase: negative, c3 and c4 normal. Negative IgM serology for toxoplasmosis, cytomegalovirus, herpes, rubella, Chagas, HIV, hepatitis B, C. Lower limb venous echodopler shows bilateral parva saphenous vein thrombosis. The patient is treated with pulses of methylprednisolone 1g / 3 days, followed by oral prednisone 1mg kg / p / day, with recovery of platelets. An anti-platelet factor 4 antibody test was not performed. **Conclusion:** due to the temporal relationship between the administration of the vaccine and the appearance of thrombocytopenia and thrombosis, this case may be considered as an adverse effect of the Astrazeneka vaccine.

**Key words:** thrombocytopenia; thrombosis; vaccine; secondary effect

## Introducción

En enero de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó la comercialización y distribución de la vacuna AZD1222 (también conocida como ChAdOx1-S [recombinante]) desarrollada por la Universidad de Oxford y la firma sueco-inglesa AstraZeneca. La vacuna un vector adenoviral recombinante de chimpancé que codifica la glicoproteína de pico de SARS-CoV-2, fue una de las cuatro vacunas aprobadas por la EMA desde diciembre 2020 para su administración contra el SARS -COV-2, se les ha otorgado una autorización de uso de emergencia para prevenir COVID-19 en muchos países del mundo. En abril del 2021, se habían administrado más de 82 millones de dosis de vacunas en la Unión Europea<sup>(1)</sup>.

Desde abril se empezaron a reportar manifestaciones clínicas de trombosis y plaquetopenia en pacientes que habían recibido la primera dosis de la vacuna AstraZeneca<sup>(1-6)</sup>. Las primeras observaciones informaron que la exposición a la vacuna COVID-19 AstraZeneca podría dar lugar al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios, y en consecuencia desencadenar manifestaciones de trombocitopenia y eventos trombóticos venosos de localización inusual<sup>(2-4)</sup>, un síndrome patógeno dependiente de la presencia de anticuerpos contra el factor 4 plaquetario (PF4), no relacionado con el uso de tratamiento con heparina. La identificación oportuna de este síndrome poco común es esencial debido a las implicaciones terapéuticas<sup>(2)</sup>.

En el Paraguay la vacuna ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca), fue autorizada por las autoridades sanitarias para su administración en mayo 2021, en el marco de la lucha contra la infección por el virus SARS-COV-2, primeramente, a los profesionales de la salud y posteriormente a los adultos mayores de 30 años. Hasta la fecha se administraron más de 618.000 dosis de esta vacuna<sup>(7)</sup>.

El objetivo es presentar una paciente con plaquetopenia y trombosis asociada a la vacuna Astrazeneka internada en el Hospital Nacional en agosto 2021.

## Caso clínico

Mujer de 54 años que recibió la vacuna Astrazeneka el 19 de junio de 2021, presenta 26 días después petequias y lesiones equimóticas en miembros inferiores, gingivorragias, epistaxis en moderada cantidad. Niega ingesta de fármacos, cuadro similar anterior, consumo de drogas ilícitas, hábitos tóxicos. No recibió heparina.

Los resultados del examen físico y laboratoriales se presentan en la Tabla 1.

**Examen Físico:** Lesiones equimóticas y petequias en miembros inferiores, resto del examen físico sin datos de valor.

**Pruebas laboratoriales.** Anticuerpo antinuclear y anti DNA negativo, antiproteinasa 3, anti mieloperoxidasa: negativo, c3 y c4 normal. Serología IgM negativo (toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes, rubeola, Chagas), HIV (-).

**Mielograma:** médula ósea hipercelular. Biopsia de médula ósea presencia de las tres series, ausencia de infiltración por células atípicas.

Ecodopler de miembros inferiores mostró una trombosis venosa superficial de la vena safena parva bilateral.

**Evolución:** La paciente fue tratada con pulsos de metilprednisolona 1g/3 días, seguida de prednisona oral, con buena respuesta con recuperación de las plaquetas. El anticuerpo anti factor 4 plaquetario no se realizó, no se procesa en el país. La paciente presentó buena evolución. La paciente se negó a recibir la segunda dosis de la vacuna Astra Zeneka.

**Tabla 1.** Examen Físico y Pruebas laboratoriales

<b>Examen Físico y Pruebas laboratoriales</b>	
Presión arterial	120/80mmHg
Frecuencia central	80 por minuto
Frecuencia respiratoria	20 por minuto
Temperatura	36°
IMC	25
Hemoglobina	12,7g/dl
Hematocrito	38%
Glóbulos blancos	7.410 por mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	80%
Linfocitos	10%
Plaquetas	<10.000 por mm <sup>3</sup>
Reticulocitos	3%
Tiempo de protrombina	89%
Tiempo parcial de tromboplastina activada	28 segundos
Plaquetas (día 7 de tratamiento)	37.000 por mm <sup>3</sup>
Plaquetas (día 9 de tratamiento)	87000 por mm <sup>3</sup>
Plaquetas (día 12 de tratamiento)	104.000 por mm <sup>3</sup>

## Discusión

Se presenta el caso de una paciente con trombocitopenia y trombosis venosa superficial concomitante, que se presentó 26 días después de la vacunación contra el COVID-19, con la vacuna Astra Zeneka. La púrpura trombocitopénica autoinmune fue sospechada por la presencia de sangrado y plaquetopenia con recuento de plaquetas inferior a 10 mil/mm<sup>3</sup>. La paciente no había recibido heparina previamente, la trombocitopenia inducida por la heparina fue descartada. La paciente fue tratada con pulsos de metilprednisolona 1g/día por tres días, con ascenso gradual de las plaquetas y el cese del sangrado, se continuó posteriormente con prednisona oral 1 mg /kg/p/día por cuatro semanas. El estudio de la medula ósea (aspirado medular) reveló una medula ósea hiper celular como se observa en la purpura trombocitopénica autoinmune. Se descartó una causa de origen central de la plaquetopenia, una enfermedad autoinmune también fue descartada, todas las serologías para una enfermedad autoinmune, vasculitis sistémica fueron negativas. Una causa infecciosa de la plaquetopenia también fue descartada (serología HIV, hepatitis B, C, dengue fueron negativas, la serología IgM para toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes virus fueron negativas, la serología para el virus SARS- COV-2 fue negativa).

Se consideró que el caso podría representar un efecto adverso relacionado con la vacuna Astra Zeneka, existe una relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de la trombocitopenia. Se solicitó además el dosaje de d dímero que vinieron elevadas, un ecodoppler de miembros inferiores fue realizado a pesar de no tener clínica de trombosis, el estudio mostró una trombosis venosa superficial de la vena safena parva bilateral. La paciente no recibió ningún tratamiento por este hallazgo. Es dada de alta a los 14 días de evolución con 104 mil plaquetas y sin evidencia de trombosis de la vena safena parva bilateral. Los anticuerpos contra el factor 4 plaquetario no se realizó, debido a que no realiza en el país.

Las primeras descripciones de plaquetopenia y trombosis fueron reportadas por Greinacher et al<sup>(2)</sup>, quienes describieron las características clínicas y de laboratorio de 11 pacientes en Alemania y Austria en los que se había desarrollado trombosis o trombocitopenia después de la vacunación con ChAdOx1 nCov-19. La mediana de edad fue de 36 años (rango 22 a 49), 9 de los 11 pacientes eran mujeres. Todos los pacientes presentaban trombocitopenia concomitante (mediana del recuento de plaquetas, 20.000 por milímetro cúbico; rango (9.000 a 107.000). Ninguno de los pacientes había recibido heparina antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de trombosis<sup>(2)</sup>. Los síntomas se presentaron a partir de los 5 a 16 días después de la vacunación, los pacientes presentaron uno o más eventos trombóticos, con la excepción de 1 paciente, que presentó una hemorragia intracraneal con desenlace fatal, 5 de los 10 pacientes tuvieron más de un evento trombótico, 9 tenían trombosis venosa cerebral, 3 trombosis venosa esplácnica, 3 embolia pulmonar y 4 otras trombosis; de estos pacientes, 6 fallecieron. Cinco pacientes tenían coagulación intravascular diseminada. Ninguno de los pacientes había recibido heparina antes de la aparición de los síntomas<sup>(2)</sup>. Se confirmó la presencia de anticuerpos activadores de plaquetas dirigidos contra el factor plaquetario 4<sup>(2)</sup>. Los investigadores concluyeron que la vacunación con ChAdOx1 nCov-19 puede resultar en el raro desarrollo de trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra el factor 4 plaquetario (PF4), que simula clínicamente la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina<sup>(2)</sup>.

Schultz et al, reportaron cinco pacientes que presentaron trombosis venosa y trombocitopenia 7 -10 días después de recibir la primera dosis de la vacuna del vector adenoviral ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca). Los pacientes eran trabajadores de la salud que tenían entre 32 y 54 años de edad. Cuatro de los pacientes presentaron hemorragia cerebral importante<sup>(4)</sup>. Todos los pacientes tenían niveles elevados de anticuerpos contra los complejos de factor 4 plaquetario y no tenían antecedentes de haber recibido heparina, al fenómeno se le denominó trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna.

Scully et al, informaron los hallazgos de 23 pacientes que presentaron trombosis y trombocitopenia 6 a 24 días después de recibir la primera dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca)<sup>(5)</sup>, 22 pacientes presentaron trombocitopenia aguda y trombosis, principalmente trombosis venosa cerebral, y un paciente presentó trombocitopenia aislada y un fenotipo hemorrágico. Todos los pacientes tenían niveles de fibrinógeno bajos o normales y niveles de dímero d elevados, se descartó un estado de trombofilia o precipitantes causales. Las pruebas de anticuerpos al factor plaquetario 4 (PF4) fueron positivas en 22 pacientes y negativas en un paciente. Los investigadores recomendaron que se evite el tratamiento con transfusiones de plaquetas debido al riesgo de progresión de los síntomas trombóticos y que se considere la administración de un agente anticoagulante no heparínico e inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de estos efectos adversos.

Wolf et al<sup>(8)</sup>, reportaron tres mujeres en edad fértil sin antecedentes patológicos de interés, quienes recibieron la primera dosis de la vacuna COVID-19 AstraZeneca, a los 7, 13 y 17 días, presentaron trombosis del seno venoso intracraneal (TSVI) sintomática y trombocitopenia leve a moderada (60.000-92.000 /  $\mu$ L). Se encontró la presencia de anticuerpos contra el factor 4 plaquetario. Los marcadores de trombofilia fueron negativos. Todos los pacientes recibieron heparina de bajo peso molecular (HBPM). Hubo una mejoría del recuento de plaquetas y la trombocitopenia se resolvió espontáneamente en 2 semanas.

Hasta la fecha, esta reacción solo se ha notificado con la vacuna ChAdOx1 nCov-19. La vacunación con ChAdOx1 nCov-19 puede producir trombocitopenia trombótica, inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4, que simula clínicamente la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina<sup>(2)</sup>.

El promedio de días para el desarrollo de los síntomas asociadas a la vacuna, van de 8 a 9 días con un rango de 1 a 37 días<sup>(9)</sup>. Las manifestaciones clínicas pueden

incluir dolor de cabeza, alteraciones visuales, convulsiones, estado mental alterado, disminución del nivel de conciencia, síntomas neurológicos focales y o vómitos. La trombosis esplácnica puede presentarse con dolor abdominal, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, anorexia, dolor de espalda o hemorragia gastrointestinal; la trombosis venosa profunda de miembros inferiores puede manifestarse como hinchazón de las extremidades, dolor o sensibilidad, enrojecimiento y distensión de las venas; la embolia pulmonar puede presentarse con disnea, dolor torácico, dificultad para realizar ejercicio físico, hemoptisis, síncope o palpitaciones; el infarto de miocardio puede presentarse con dolor en el pecho o en el brazo izquierdo, dificultad para respirar o cianosis. El accidente cerebrovascular puede presentarse con síntomas neurológicos focales de aparición repentina. Los estudios de imágenes deben ser solicitados en función del índice clínico de sospecha. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca, ya que pueden ocurrir trombosis de nueva aparición, y se han notificado múltiples trombosis en el 20-25% de los pacientes<sup>(9)</sup>.

Las guías de la OMS recomiendan para el tratamiento de las complicaciones, el uso de inmunoglobulina intravenosa, evitar la trasfusión de plaquetas salvo en los casos severos de trombopenia con sangrado activo, y evitar el uso de heparina<sup>(9)</sup>.

Los profesionales de la salud deben estar alertas ante la presencia de trombosis y plaquetopenia en pacientes con antecedentes de haber recibido la vacuna Astrazeneka, y solicitar las pruebas para determinar la presencia de anticuerpos contra el factor 4 plaquetario (PF4), en pacientes que tienen síntomas inesperados de sangrado y trombosis después de la vacunación con la vacuna astrazeneka.

El comité de seguridad de la EMA concluyó que los trombos inusuales y plaquetopenia deben figurar como efectos secundarios muy raros de la vacuna Vaxzevria (anteriormente COVID-19 Vaccine AstraZeneca)<sup>(3)</sup>.

En el Paraguay la vacuna ASTRA Zeneka ha sido autorizado para la inmunización contra el SARS-COV-2 primeramente en profesionales de la salud y luego para adultos mayores de 30 años<sup>(7)</sup>. Los pacientes con sospecha de trombocitopenia y trombosis asociada a la vacuna dentro de los 30 días posteriores a la vacunación, deben ser remitidos urgentemente a un hospital para una evaluación multidisciplinaria (hematólogo, neurólogo, médico internista, terapia intensiva) y la instauración de un tratamiento precoz.

Se consideró que el cuadro presentado por la paciente se relaciona con la administración de la vacuna porque existe una relación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de la trombocitopenia asociada a la trombosis.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Contribución de los autores:** Montiel-Jarolin M, Torres E, Jarolin M, Taboada V, Sánchez L; tuvieron similar intervención en la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

**Financiación:** Financiación propia.

## Referencias bibliográficas

1. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117607. Doi: [10.1016/j.jns.2021.117607](https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607)
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384:2094-2101. Doi: [10.1056/NEJMoa2104840](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104840)
3. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Signal

- assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf)
4. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:2202-2211. Doi: [10.1056/NEJMoa2105385](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105385)
  5. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021. 384:2124-2130. Doi: [10.1056/NEJMoa2104882](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104882)
  6. Sánchez van Kammen M, Heldner MR, Brodard J, et al. Frequency of Thrombocytopenia and Platelet Factor 4/Heparin Antibodies in Patients With Cerebral Venous Sinus Thrombosis Prior to the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021 Jul 27;326(4):332-338. Doi: [10.1001/jama.2021.9889](https://doi.org/10.1001/jama.2021.9889)
  7. Programa Ampliado de Inmunizaciones Paraguay (PAI). Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/pai.html>
  8. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" Exposure. *J Clin Med*. 2021 Apr 9;10(8):1599. Doi: [10.3390/jcm10081599](https://doi.org/10.3390/jcm10081599)
  9. OMS. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>