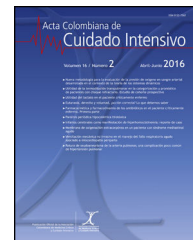




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REPORTE DE CASO

Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna SARS-CoV-2 durante el embarazo

José Patricio Novelo Pérez^{a,*}, Josué Isaí Dávila Zárate^a,
Marina Enith García Loredó^b, Roxana Vázquez Ramírez^c
y María del Rosario Muñoz Ramírez^c

^a Medicina Interna, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

^b Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

^c Departamento de Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Especialidades No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 9 de diciembre de 2021; aceptado el 27 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
COVID-19;
Vacuna;
Trombosis;
Hemorragia;
Trombocitopenia

Resumen La vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 es la estrategia más efectiva para acabar con esta pandemia. Se han notificado alrededor de 50 casos de trombocitopenia y trombosis venosa relacionados por la vacuna COVID-19 de vector adenoviral en todo el mundo. No se han reportado casos en la población gestante en la literatura mundial. Presentamos el caso de una mujer hispana de 25 años con un embarazo de 31 semanas, sin enfermedades previas. Fue inmunizada con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19; días después, desarrolló convulsiones tónico-clónicas, trombosis masiva de miembros y hemorragia intracerebral; se descartaron enfermedades hipertensivas relacionadas al embarazo, entidades reumatológicas y hematológicas. Se obtuvo un resultado positivo por ELISA para anticuerpos del complejo anti-heparina-factor plaquetario 4 (PF4), concluyendo el diagnóstico de trombocitopenia inmune trombótica inducida por vacuna, causada por la vacuna COVID-19 de vector adenoviral. Esta nueva entidad se caracteriza por la presencia del factor plaquetario 4, no dependiente de heparina.

© 2022 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pato.novelo92@gmail.com (J.P. Novelo Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2022.02.006>

0122-7262/© 2022 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Coronavirus;
COVID-19;
Vaccine;
Thrombosis;
Haemorrhage;
Thrombocytopenia

SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia during pregnancy

Abstract Vaccination against coronavirus disease 2019 is the most effective strategy to end this pandemic. Around 50 cases of thrombocytopenia and venous thrombosis related to the adenoviral vector COVID-19 vaccine have been reported worldwide. No cases have been reported in the pregnant population in the world literature. We present the case of a 25-year-old Hispanic woman with a 31-week pregnancy and no previous illnesses. She was immunized with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine; days later, she developed tonic-clonic seizures, massive limb thrombosis, and intracerebral haemorrhage; hypertensive diseases related to pregnancy, rheumatological and haematological entities were ruled out. A positive result for anti-heparin-platelet factor 4 (PF4) complex antibodies was obtained by ELISA, concluding the diagnosis of vaccine-induced thrombotic immune thrombocytopenia, caused by an adenoviral vector COVID-19 vaccine. This new entity is characterized by the presence of platelet factor 4, which is not heparin dependent. © 2022 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Reporte de caso

Mujer hispana de 25 años con 31 semanas de gestación normoevolutiva, sin antecedentes de enfermedades vasculares, trombóticas, autoinmunes o ginecológicas; fue inmunizada con vacuna ChAdOx1 nCoV-19 el 10 de junio del 2021 (día 0), a las pocas horas de la inmunización la paciente presentó cefalea tensional, fiebre de 38.2 °C, parestesias y dolor leve predominante en extremidades superiores; al tercer día aparecieron petequias y equimosis generalizadas. Acudió al departamento de urgencias al séptimo día por la presencia de dolor severo generalizado en todas las extremidades; sus signos vitales eran normales y los análisis de sangre iniciales únicamente demostraron trombocitopenia severa. Fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos, se protocolizó para descartar enfermedades hipertensivas relacionadas al embarazo, entidades reumatológicas y hematológicas, se mantuvo clínicamente estable con cifras tensionales dentro de parámetros normales, el examen general de orina y las pruebas de función hepática resultaron normales, se obtuvieron resultados negativos para anticuerpos antinucleares, anticuerpos antifosfolípidos, Coombs directo e indirecto con complemento normal, el frotis de sangre periférica no demostró esquistocitos; por lo anterior se excluyó preeclampsia, el síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia (HELLP, por sus siglas en inglés), microangiopatías trombóticas (MAT), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico. Durante los primeros días de hospitalización la paciente recibió una transfusión de plaquetas y un esquema de maduración pulmonar fetal sin eventualidades; cuatro días después (día 9) la paciente desarrolló convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias con deterioro agudo del nivel de conciencia con un puntaje de 6 puntos por medio de la Escala de Coma de Glasgow, motivo por el cual se realizó intubación orotraqueal de manera urgente. Una tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo demostró una zona hipodensa focal en la circunvolución frontal superior izquierda; se excluyó eclampsia. Debido al deterioro neurológico progresivo, se realizó una segunda TAC simple

de cráneo que demostró hemorragia intracerebral, edema vasogénico severo y hernia subfalcina ([fig. 1](#)). El embarazo se interrumpió (día 10), según las directrices nacionales, con resultado de un producto varón vivo estable sin complicaciones clínicas. Durante los días siguientes hubo una progresión de la trombosis en la extremidad superior derecha caracterizada por edema severo, ausencia de pulso y acrocianosis. Se realizó una ecografía Doppler que documentó una trombosis masiva de la vena axilar derecha con disminución del flujo arterial (día 11), posteriormente se evidenció dilatación pupilar bilateral de 5 mm, por lo que se realizó una tercera TAC simple de cráneo que demostró hipodensidad del lóbulo frontal izquierdo con desplazamiento de la línea media y colapso ventricular refractario al tratamiento; por lo que se decidió realizar un electroencefalograma que documentó varias disfunciones corticales, y por medio de una angiografía cerebral se confirmó ausencia de flujo sanguíneo ([tabla 1](#)) (día 12). Debido a la evolución tórpida y ante la ausencia de un diagnóstico definitivo, se realizó la sospecha de trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna (por sus siglas en inglés, VITT) por lo anterior, se solicitaron anticuerpos anti-complejo heparina-factor plaquetario 4 (PF4) en ELISA, los cuales resultaron positivos ([tabla 2](#)), confirmado el diagnóstico de sospecha. No se administró heparina intravenosa durante la estancia intrahospitalaria.

Revisión de literatura

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha asociado con una morbilidad y mortalidad considerable. Desde el comienzo de la pandemia por COVID-19 y hasta julio de 2021, se han reportado 181.521.067 casos en todo el mundo, incluidas 3.937.437 muertes; actualmente sin reportes oficiales de la mortalidad por COVID-19 en la paciente gestante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado la administración de 2.915.585.482 dosis de vacunas¹. Un año después de que la OMS reconociera esta pandemia, las compañías farmacéuticas han desarrollado vacunas que impactan dramáticamente la carga de la enfermedad COVID-19². La vacunación se considera como

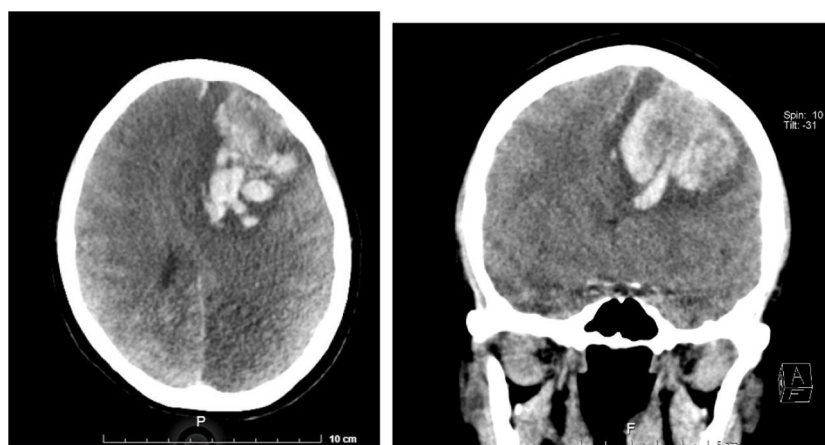


Figura 1 Cortes de tomografía axial computarizada simple de cráneo trasversal y coronal que demuestra hematoma frontal, hernia subfascial y edema vasogénico severo.

Tabla 1 Principales pruebas de laboratorio y gabinete

Laboratorio	Hemoglobina 9,9 g/dL, hematocrito 29,9%, leucocitos 9.800/mm ³ , neutrófilos 82,1%, plaquetas 13.000/mm ³ , fibrinógeno 157 mg/dL, tiempo de protrombina 12,8 s, tiempo de tromboplastina 26,5 s, INR 1,1, dímero D 129.795. Frotis de sangre periférica sin evidencia de esquistocitos, recuento manual de plaquetas: 20.000/mm ³ .
Electroencefalograma	Disfunción e hipoperfusión cortical bilateral hemisférica.
Angiografía cerebral	Ausencia de flujo arterial, parénquimograma y retorno venoso cerebral.
Autopsia	Trombosis pulmonar masiva, trombosis en unión de vena axilar derecha, trombosis en vena safena magna izquierda en toda su longitud, cambios asociados a miocarditis.

Tabla 2 Resultados del ensayo ELISA del factor antiplaquetario 4

	Concentración	% de agregación de pacientes	% control de agregación	Criterios de positividad (%)
ADP	10 µM	103,6	100,0	> 60
Heparina no fraccionada	1,0 UI/mL	56,0	6,0	> 20
	0,5 UI/mL	26,2	9,5	> 20
	Concentración UFH	% agregación	% de inhibición del paciente	% de inhibición
	100 UI / mL	13,1	82,0	> 50

el enfoque más prometedor para contener y poner fin a la pandemia; sin embargo, se han informado eventos adversos relacionados con la vacuna con complicaciones clínicas en todo el mundo.

A mediados de marzo de 2021, se notificaron 31 casos de trombocitopenia y nueve pacientes con trombosis intracranial con desenlace fatal debido a trombosis venosa cerebral (TVC) después de la aplicación de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZ, AstraZeneca) en Alemania, entre casi 2,7 millones de personas vacunadas³. En todos los casos se detectaron títulos elevados de anticuerpos heparínicos frente al PF4. A finales de marzo 2021, Chmielewska y cols. realizaron una

revisión sistemática y metaanálisis de los efectos de la pandemia en la población materna y perinatal, observaron un total de 530 muertes maternas por COVID-19 a nivel mundial; sin embargo, estos datos se basaron únicamente en información publicada por países de ingresos bajos y medianos⁴.

En abril de 2021, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) de la OMS recomendó inmunizar a la mujer embarazada contra COVID-19⁵. En México, en mayo de 2021, el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades informó que las mujeres embarazadas mayores de 18 años a partir de la novena semana de gestación

podrán recibir cualquier tipo de vacuna contra la enfermedad por COVID-19⁶.

En septiembre de 2021, la Organización Panamericana de la Salud realizó un informe en relación con la enfermedad por COVID-19 y la mujer embarazada en las Américas, en el cual se reportó una cantidad aproximada de 270.000 pacientes embarazadas infectadas, con un aproximado de 2.600 defunciones⁷.

La Dirección General de Epidemiología de México, realizó un informe epidemiológico con corte al 4 de diciembre del 2021, con un total acumulado de 113.738 mujeres con embarazo o puerperio en seguimiento ante sospecha de infección por COVID-19, de los cuales 31.488 (27,7%) resultaron positivas. Se ha registrado un acumulado de 643 defunciones maternas asociadas a esta infección, lo que representa una letalidad acumulada desde el inicio de la pandemia de 2,04%. En México y Colombia, la enfermedad se convirtió en la principal causa de muerte materna en el año 2021^{7,8}. Al momento de la presentación de este reporte de caso, no se han publicado cifras oficiales de la vacunación en la población gestante en la literatura nacional e internacional.

Discusión

El caso presentado es de una mujer embarazada previamente sana que desarrolló complicaciones venosas tromboticas con un desenlace fatal después de ser inmunizada por medio de la vacuna COVID-19 basada en vector adenoviral. Se ha implicado a dos vacunas basadas en vectores adenovirales en la causa de VITT: la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26.COV2.S, las cuales se basan en adenovirus de chimpancé y humano, respectivamente^{9,10}. No se han informado casos de VITT después de vacunas contra COVID-19 basadas en ARNm como la BNT162b2 (Pfizer, EE. UU.; BioNTech, Alemania) o la mRNA-1273 (Moderna, gobierno de EE. UU., EE. UU.)^{9,10}. La incidencia aún se desconoce, pero parece ser poco común. Esta entidad está causada por anticuerpos que reconocen el PF4 unido a las plaquetas. Estos anticuerpos son inmunoglobulinas (Ig) que activan las plaquetas a través de los receptores de plaquetas Fcγ2a de baja afinidad (receptores en la superficie de las plaquetas que se unen a la porción Fc de IgG). Las características distintivas de VITT son los anticuerpos polianiónicos PF4 detectables y el ensayo ELISA no dependiente de heparina¹⁰. Se ha observado que inicia con un síndrome similar al resfriado común entre los primeros cinco y diez días después de la vacunación, se caracteriza clínicamente por hemorragia en cualquier presentación y trombosis arteriovenosa, a nivel bioquímico con grados variables de trombocitopenia con anomalías en la coagulación^{9,10}. La trombosis se ha marcado como la característica más crucial; tanto el sistema venoso como el arterial están implicados, la trombosis a menudo se presenta en múltiples sitios y localizaciones inusuales, la TVC puede presentarse como hemorragia intracerebral sobre la base de la fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada^{9,10}.

En conclusión, la vacunación de millones de personas ha dado lugar a varios cientos de casos de VITT en todo el mundo; sin embargo, las vacunas contra COVID-19 siguen siendo la medida más importante para combatir y poner

fin a la pandemia. Realizar el diagnóstico de VITT en esta población es un desafío debido a las condiciones asociadas al embarazo y su amplio diagnóstico diferencial que incluyen la preeclampsia/eclampsia, síndrome de HELLP y PTT. El presente reporte es el primer caso clínico asociado a la paciente obstétrica en la literatura actual. Hasta la fecha de redacción de este trabajo no existen datos publicados con relación al porcentaje de inmunización en este grupo poblacional a nivel nacional e internacional.

Financiación

Los autores no recibieron apoyo financiero para esta contribución.

Autoría

El primer, segundo y tercer autor escribieron el artículo completo, investigaron la literatura, evaluaron esta literatura en la discusión y escribieron las tablas. El cuarto y quinto autor han leído el artículo y proporcionaron sugerencias para su corrección. Ninguna otra persona estuvo involucrada.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Damaris Olvera Espinosa por sus comentarios realizados al presente trabajo.

A todo el personal del departamento de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Bibliografía

1. Secretaría de Salud de México, 25° Informe Epidemiológico de la Situación de COVID-19. Dirección de Información Epidemiológica. 2021 [consultado 24 Nov 2021]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/648004/Informe_COVID-19_2021.06.21.pdf.
2. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams 3rd RO. The COVID-19 vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21:225.
3. 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;10:1599.
4. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, Van der Muelen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e759–72.
5. World Health Organization. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual: module on safety surveillance of COVID-19 vaccines in pregnant and breastfeeding women. World Health Organization. 2021 [consultado 24 Nov 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342538>.
6. Secretaría de Salud de México. Se vacunará contra COVID-19 a mujeres embarazadas mayores de 18 años. 2021 [consultado

- 24 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/se-vacunara-contracovid-19-a-mujeres-embarazadas-mayores-de-18-anos>.
7. Organización Panamericana de la Salud. Directora de OPS insta a priorizar a las mujeres embarazadas y lactantes en la vacunación contra COVID-19. 2021 [consultado 24 Nov 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/8-9-2021-directora-ops-esta-priorizar-mujeres-embarazadas-lactantes-vacunacion-contracovid-19>.
8. Secretaría de Salud de México. Informe epidemiológico semanal de embarazadas y púerperas estudiadas, ante sospecha de COVID-19. 2021. Dirección de Información Epidemiológica. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/12/Informe-Integral-COVID-19-20dic21_no.3.pdf. Recuperado el 6 de diciembre del 2021.
9. Shultz NH, Sorvoll 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;384:2124–30.
10. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092–101.