

# Trombocitopenia inmunitaria, como efecto adverso a vacuna frente a COVID-19, descripción de dos casos y revisión de bibliografía

Ángel Martínez González<sup>a</sup>, Irea Vidal González<sup>b</sup>, Laura Fernández González<sup>b</sup>, María Díaz Redonet<sup>c</sup> y Manuella González Nunes<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias. Hospital Ribera-Povisa de Vigo. Pontevedra (España)

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Ribera-Povisa de Vigo. Pontevedra (España)

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra (España)

<sup>d</sup> Enfermera. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (España)

## Correspondencia:

Ángel Martínez González. Rúa de Salamanca, n.º 5. Freixeiro. 36211 Vigo. Pontevedra (España)

## Correo electrónico:

anxosotomayor@gmail.com

Recibido el 21 de febrero de 2023.  
 Aceptado para su publicación el 10 de mayo de 2023

## RESUMEN

La trombopenia inducida por fármacos (DITP) es una trombocitopenia adquirida debida a anticuerpos reactivos a plaquetas dependientes de fármacos que causan destrucción plaquetaria. Desde el inicio de la vacunación para SARS-CoV-2 han ido apareciendo casos de diferentes efectos adversos. Entre los más sonados se encuentra la trombosis trombopénica inmune. Presentamos dos pacientes con trombopenia aislada con antecedente de vacunación para COVID-19 en las semanas previas como evento desencadenante, tras haber hecho un estudio completo que descartó las otras posibles etiologías, así como una revisión bibliográfica sobre esta entidad.

**Palabras clave:** trombocitopenia inmunitaria, vacunación SARS-CoV-2.

## IMMUNE THROMBOCYTOPENIA, AS AN ADVERSE EFFECT OF THE COVID-19 VACCINE. TWO 2 CASE STUDIES AND LITERATURE REVIEW

## ABSTRACT

Drug-induced thrombocytopenia (DITP) is an acquired thrombocytopenia due to drug-dependent platelet-reactive antibodies causing platelet destruction. Since the onset of vaccination for SARS-CoV-2, cases of different adverse effects have been appearing. Among the most notorious is immune thrombopenic thrombosis. We report two patients with isolated thrombocytopenia with a history of vaccination for COVID19 in the previous weeks as the triggering event; after having performed a full study that ruled out other possible aetiologies, as well as a bibliographic review on this entity.

**Keywords:** Immune Thrombocytopenia, SARS-CoV-2 Vaccination.

## INTRODUCCIÓN

La trombopenia inducida por fármacos (DITP) es una trombocitopenia adquirida debida a anticuerpos reactivos a plaquetas dependientes de fármacos que causan destrucción plaquetaria<sup>1</sup>. En la presentación típica de DITP, la caída en el recuento de plaquetas ocurre dentro de las 2 semanas posteriores a la exposición al agente. Existe evidencia de una asociación causal entre vacunas y trombocitopenia aislada<sup>2-4</sup>.

Desde el inicio de la vacunación para SARS-CoV-2 han ido apareciendo casos de diferentes efectos adversos. Entre los más sonados se encuentra la trombosis trombopénica inmune<sup>5,6</sup>, pero también se han reportado casos de trombopenia inmune que hasta la fecha parecen estar más en relación con la vacuna Vaxzevria, Spikevax y Cominarty<sup>7-9</sup>. Presentamos dos pacientes con trombopenia aislada con antecedente de vacunación para COVID-19 en las semanas previas



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

como evento desencadenante, tras haber hecho un estudio completo que descartó las otras posibles etiologías.

## CASO CLÍNICO I

Hombre de 65 años. Como antecedente de interés destaca, en tomografía computarizada (TC) de abdomen, hallazgo de lesiones focales esplénicas con características de benignidad sobre bazo de tamaño normal. La TC se hizo en consulta de digestivo por dolor abdominal. Se recomendó control evolutivo. Como tratamiento habitual, toma levogastrol y famotidina, sin cambios recientes en el mismo.

Acude a Atención Primaria por cuadro de 1 mes de evolución de hematomas espontáneos con hallazgo en analítica de trombopenia aislada ( $14 \times 10^3/\text{mm}^3$  plaquetas). Tres semanas antes de consultar, recibió la segunda dosis de Vaxzevria, la primera dosis fue administrada 11 semanas antes. Ingresó para estudio y se le hizo TC toraco-abdomino-pélvico, que descartó presencia de proceso tumoral y adenopatías. En la TC se visualizaban las lesiones en bazo ya descritas sin cambios. Además, se hizo frotis sanguíneo que resultó normal, lo cual nos permitió excluir la pseudo-trombocitopenia por ácido etilendiaminotetraacético y otras trombocitopenias asociadas con mielodisplasia, leucemia, anemia megaloblástica, microangiopática o algunas de origen congénito. Se completó el estudio con serologías de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y hepatitis B y C, que resultaron negativas. No se hizo estudio de la médula ósea, a pesar de ser un paciente mayor de 60 años, dada la buena evolución clínica presentada con el tratamiento instaurado. El tratamiento consistió en bolos de metilprednisolona (2 mg/kg/día) con cifra plaquetaria en ascenso, manteniendo tratamiento con prednisona oral (1 mg/kg/día). El diagnóstico de exclusión fue de DITP secundaria a vacuna Vaxzevria.

## CASO CLÍNICO II

Mujer de 50 años. Presenta petequias en miembros inferiores de 1 semana de evolución asociadas a cansancio. Con dicha clínica, acude a su médico de Atención Primaria que, tras hacer una analítica y objetivar  $8.000/\text{mm}^3$  de plaquetas, la remite a urgencias, donde se procede a su ingreso. La paciente se había vacunado de Janssen hacía 17 días, y tras la vacunación había presentado fiebre, escalofríos y mialgias de forma autolimitada.

En cuanto a sus antecedentes personales, era fumadora y padecía de vértigo. No tomaba ningún tratamiento.

Una vez ingresada, se repite el hemograma, que confirma trombopenia sin otras citopenias, por lo que se inicia corticoterapia endovenosa de forma empírica a dosis de 1 mg/kg/día. Presentaba velocidad de sedimentación globular (VSG) de 41 mm/h y supresión leve de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) con T4 normal, TPO y TPI negativos, el resto de los resultados fueron anodinos (leucocitos, hemoglobina, creatinina, enzimas hepáticas, LDH, PCR, ANA, inmunoglobulina [Ig] G, IgA, IgM, proteinograma, virus de hepatitis B [VHB], virus de hepatitis C [VHC] y VHI negativos). También se hizo TC tora-

co-abdominal que descartó neoplasia o adenopatías.

Durante el ingreso presentó una respuesta parcial a la corticoterapia endovenosa sin evidencia de sangrado. A los 3 días, con  $32.000/\text{mm}^3$  de plaquetas, se da alta con continuación de la corticoterapia de forma oral (prednisona 60 mg/día) y con diagnóstico por exclusión de trombopenia inmune secundaria a vacuna Janssen.

## DISCUSIÓN

Las vacunas frente a la COVID-19 han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de la enfermedad y en la reducción de la morbimortalidad<sup>10</sup>. En relación con los beneficios, son mínimos los efectos adversos descritos, pero deben ser tenidos en cuenta de cara a un diagnóstico acertado que disminuya su morbimortalidad.

La DITP es un trastorno autoinmunitario en el que los autoanticuerpos inhiben la producción de plaquetas y alteran las plaquetas circulantes, lo que da lugar a una trombocitopenia que no se asocia con otras anomalías hematológicas. La mayoría de los casos están relacionados con la autoinmunidad; sin embargo, existen condiciones desencadenantes secundarias, como infecciones virales o vacunas. El principal mecanismo es de origen inmune a través de la reacción cruzada de anticuerpos plaquetarios con antígenos plaquetarios, como GP Ib / IX, GP Ia / IIa y GP VI. Por lo tanto, existen otras respuestas antigénicas a los constituyentes de la vacuna, adyuvantes y conservantes o por mimetismo molecular, propagación de epítomos y activación policlonal que potencialmente pueden desencadenar DITP. Informes recientes de farmacovigilancia de las vacunas frente a la COVID-19 parecen confirmar esta posible asociación de acuerdo con los boletines publicados periódicamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

En nuestros casos, los pacientes desarrollaron trombocitopenia tras una media de 2-3 semanas de la administración de la vacuna, por lo que es muy probable la relación causa-efecto, especialmente después de haber descartado las otras posibles causas etiológicas de púrpura trombocitopénica idiopática. Consideramos que debería valorarse la inclusión de esta reacción adversa en la ficha técnica, no solo en Spikevax y Vaxzevria, sino también en COVID-19 Vaccine Janssen. Pero somos conscientes de que incluir datos en una ficha técnica precisa de algo más que una descripción de una muestra de dos casos. Se necesita, por tanto, más evidencia al respecto para establecer una clara causalidad.

## CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmunitaria secundaria se podría asociar con las vacunas frente a la COVID-19

La trombocitopenia inmunitaria (DITP) parece poco frecuente y se presenta de forma poco grave, por lo que no debería ser una razón para desalentar la vacunación contra el SARS-CoV-2.

## AGRADECIMIENTOS

A los pacientes (y a sus familiares) que proporcionaron su autorización para el uso de los datos obtenidos en sus historias clínicas para la publicación del manuscrito.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mitta A, Curtis BR, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombocytopenia: 2019 update of clinical and laboratory data. *Am J Hematol* 2019;94(3):E76-E78.
- Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009;46(1 Suppl 2):S2-14.
- Vayne C, Guéry E, Rollin J, Baglo T, Petermann R, Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(7):2212.
- Cecinati V, Principi N, Brescia L, Giordano P, Esposito S. Vaccine administration and the development of immune thrombocytopenic purpura in children. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(5):1158-1162.
- Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Internal and Emergency Medicine* 2021:1-7.
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2021;138(4):350-353.
- Simpson CR, Shi T, Vasileiou E, Katikireddi SV, Kerr S, Moore E, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med*. 2021:1-8.
- Pishko AM, Bussell JB, Cines DB. COVID-19 vaccination and immune thrombocytopenia. *Nat Med*. 2021:1-2.
- Tarawneh O, Tarawneh H. Immune thrombocytopenia in a 22-year-old post Covid-19 vaccine. *Am J Hematol*. 2021.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. 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. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.