



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Síndrome de Trombocitopenia Trombótica
Inducida por Vacunas (VITT): Revisión
Sistemática
Vaccine-Induced Thrombotic
Thrombocytopenia (VITT) Syndrome:
Systematic Review**

Santana, Marcel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2613-2992>

Marcel.Santanamagalhaesdantas@Alumnos.Uai.Edu.Ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Laube, Gerardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8140-0687>

Gerardo.Lauber@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT): Revisión Sistemática Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Syndrome: Systematic Review

Autores: Santana M , Laube G

Resumen

Introducción: El Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) es una complicación rara relacionada con las vacunas ChAdOx1 nCoV-19 y Ad26.COV2.S. Estudios han identificado la presencia de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4) asociados a la trombosis. Se han investigado factores de riesgo, presentación clínica y tratamientos. También se ha estudiado la evolución y pronóstico a largo plazo. La VITT es grave, y una comprensión adecuada es crucial para mejorar resultados y garantizar la seguridad en futuras vacunaciones. **Material y métodos:** El diseño de estudio fue el de una revisión sistemática. La población de estudio para la revisión sistemática fue constituida por aquellos artículos científicos que abordaron el tema del Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) en pacientes que han sido vacunados con vacunas basadas en adenovirus de vector viral, como ChAdOx1 nCoV-19 o Ad26.COV2.S. **Resultados:** Se analizaron casos de pacientes con el Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) tras la vacunación contra COVID-19. Los pacientes presentaron una variedad de síntomas, incluyendo hemorragias cerebrales y trombosis. La mayoría tenía factores de riesgo preexistentes, como hipertensión y diabetes. Los tratamientos variaron, pero la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) fue crucial en varios casos. El diagnóstico de VITT puede ser un desafío, pero la atención constante y las intervenciones oportunas son fundamentales. Estos hallazgos resaltan la importancia de la vigilancia y la toma de decisiones compartidas en la vacunación COVID-19. **Conclusión:** La trombocitopenia inducida por vacunas, con trombosis (TTS) o trombocitopenia inmune trombótica trombocitopénica (TITP), también conocida como trombocitopenia inmune trombótica trombocitopénica asociada a la vacuna COVID-19 (VITT), es una complicación poco común pero grave que se ha asociado principalmente con las vacunas de vector viral. Nuestra revisión de casos demostró una variedad de presentaciones clínicas, desde hemorragias cerebrales hasta afectación de miembros inferiores. Los enfoques de tratamiento variaron, destacando la importancia de la inmunoglobulina intravenosa (IVIG). La presencia de factores de riesgo subraya la necesidad de una evaluación completa. El diagnóstico puede ser un desafío en lugares con recursos limitados, pero un monitoreo constante y decisiones de tratamiento oportunas son cruciales. La investigación continua es fundamental para abordar esta complicación y garantizar la seguridad de la vacunación masiva de COVID-19.

Palabras Clave: "Adenovirus Vaccines"[Mesh] ; "Thrombocytopenia"[Mesh] ; "Thrombosis"[Mesh] ; "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh] ; "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]

Abstract

Background: Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Syndrome is a rare complication related to the ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26.COV2.S vaccines. Studies have identified the presence of antibodies against platelet factor 4 (PF4) associated with thrombosis. Risk factors, clinical presentation and treatments have been investigated. The evolution and long-term prognosis have also been studied. VITT is serious, and proper understanding is crucial to improve outcomes and ensure safety in future vaccinations. **Material and methods:** The study design was that of a systematic review. The study population for the systematic review was constituted by those scientific articles that addressed the topic of Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (VITT) in patients who have been vaccinated with vaccines based on viral vector adenovirus, such as ChAdOx1 nCoV-19 or Ad26.COV2.S. **Results:** Cases of patients with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (VITT) after vaccination against COVID-19 were analyzed. The patients presented with a variety of

symptoms, including brain hemorrhages and thrombosis. Most had preexisting risk factors, such as hypertension and diabetes. Treatments varied, but intravenous immunoglobulin (IVIG) was crucial in several cases. Diagnosing VITT can be challenging, but consistent care and timely interventions are critical. These findings highlight the importance of surveillance and shared decision-making in COVID-19 vaccination. **Conclusion:** Vaccine-induced thrombocytopenia with thrombosis (TTS) or immune thrombotic thrombocytopenic thrombocytopenia (TITP), also known as COVID-19 vaccine-associated thrombotic immune thrombocytopenia (VITT), is a rare but serious complication that has been reported. primarily associated with viral vector vaccines. Our case review demonstrated a variety of clinical presentations, from cerebral hemorrhages to lower limb involvement. Treatment approaches varied, highlighting the importance of intravenous immunoglobulin (IVIG). The presence of risk factors underscores the need for a complete evaluation. Diagnosis can be challenging in resource-limited settings, but constant monitoring and timely treatment decisions are crucial. Continued research is essential to address this complication and ensure the safety of mass COVID-19 vaccination.

Keywords: "Adenovirus Vaccines"[Mesh] ; "Thrombocytopenia"[Mesh] ; "Thrombosis"[Mesh] ; "Adverse Drug Reaction Reporting Systems"[Mesh] ; "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) ha sido identificado principalmente en relación con la administración de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, desarrollada por la Universidad de Oxford y AstraZeneca, y la vacuna Ad26.COV2.S, desarrollada por Johnson & Johnson. Los primeros casos de VITT comenzaron a reportarse en la primavera de 2021, lo que llevó a una rápida respuesta por parte de la comunidad científica y autoridades sanitarias en todo el mundo para investigar y caracterizar esta inusual complicación vacunal.

Uno de los estudios fundamentales en el establecimiento del vínculo entre la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y VITT es el realizado por Greinacher et al. (2021) [1]. Estos investigadores identificaron y describieron los primeros casos de VITT después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 y proporcionaron evidencia de la presencia de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4) asociados a la presencia de trombosis en estos pacientes.

Además, otro estudio relevante llevado a cabo por Scully et al. (2021) [2] proporcionó una caracterización detallada de los casos de VITT asociados con la vacuna Ad26.COV2.S. Los autores describieron las manifestaciones clínicas, el perfil de laboratorio y la evolución clínica de estos pacientes, enfatizando la importancia del reconocimiento temprano y el tratamiento adecuado para mejorar los resultados.

La fisiopatología de VITT ha sido objeto de numerosas investigaciones. Uno de los estudios pioneros en esta área es el realizado por Cines et al. (2021) [3], quienes propusieron un modelo de dos pasos para la formación de anticuerpos anti-PF4 y su papel en la activación de las plaquetas y la cascada de coagulación, lo que conduce a la trombocitopenia y la trombosis característica de VITT.

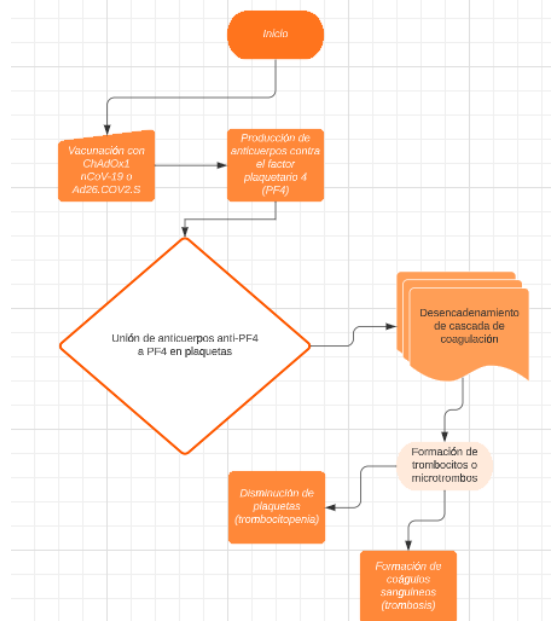


Diagrama de flujo que representa el modelo de dos pasos

propuesto por Cines et al. (2021) para la formación de anticuerpos anti-PF4 en VITT.

La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de VITT ha sido otro aspecto importante en la investigación de esta entidad. El estudio retrospectivo de Schultz et al. (2021) [4] investigó posibles factores de riesgo en pacientes con VITT después de recibir la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y encontró una asociación significativa con el sexo femenino y ciertos trastornos procoagulantes preexistentes.

Asimismo, estudios adicionales han abordado la presentación clínica y el manejo clínico óptimo de pacientes con VITT. Pavord et al. (2021) [5] realizaron un análisis de casos para describir las características clínicas y el tratamiento de pacientes con trombocitopenia trombótica inducida por la vacuna contra el SARS-CoV-2. También se ha explorado el papel de la terapia con inmunoglobulina intravenosa y anticoagulantes en el abordaje terapéutico de esta complicación (6).

Además de los enfoques terapéuticos, algunos estudios han investigado la eficacia de diferentes estrategias de prevención de VITT, como la modificación de la formulación de la vacuna para reducir el riesgo de desarrollo de anticuerpos anti-PF4. Becker et al. (2021) [7] evaluaron una estrategia de eliminación de PF4 en la formulación de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y analizaron su efecto en la inducción de anticuerpos.

Otro aspecto fundamental es la evaluación de la evolución y el pronóstico a largo plazo en pacientes que han experimentado VITT. Pavord et al. (2022) [8] realizaron un seguimiento a largo plazo de pacientes con trombocitopenia trombótica inducida por vacunas y describieron la resolución de los eventos trombóticos y la recuperación de las plaquetas en estos casos.

La variabilidad en la presentación clínica y la gravedad de los casos de VITT también ha sido objeto de investigación. Greinacher et al. (2022) [9] llevaron a cabo un estudio retrospectivo en una cohorte de pacientes con VITT y describieron las diferencias en la presentación clínica entre diferentes grupos de edad y género.

En conclusión, el Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas es una complicación poco común pero grave asociada con ciertas vacunas basadas en adenovirus de vector viral. La identificación temprana, el manejo clínico adecuado y una mayor comprensión de su fisiopatología son cruciales para mejorar los resultados clínicos y garantizar la seguridad de la vacunación masiva contra enfermedades infecciosas.

La justificación para estudiar el tema del Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) es multifacética y tiene implicaciones tanto en el campo de la salud pública como en la práctica clínica. Algunas de las razones principales para investigar y comprender este síndrome son las siguientes:

1. **Riesgo y seguridad de las vacunas:** El desarrollo de VITT ha generado preocupación en relación con la seguridad de ciertas vacunas, particularmente aquellas

basadas en adenovirus de vector viral. Comprender los mecanismos y factores de riesgo asociados con VITT es fundamental para evaluar y mitigar los riesgos potenciales de estas vacunas y garantizar la seguridad de la inmunización masiva.

2. **Toma de decisiones informadas:** Los profesionales de la salud, los reguladores y el público en general necesitan información sólida y basada en evidencia sobre los riesgos y beneficios de las vacunas. Los estudios sobre VITT ayudan a informar las decisiones sobre la administración de ciertas vacunas en poblaciones específicas, así como a establecer protocolos adecuados para el diagnóstico y tratamiento temprano de esta complicación.

3. **Mecanismos fisiopatológicos:** La comprensión de los mecanismos subyacentes de VITT puede arrojar luz sobre la fisiopatología de los trastornos trombóticos y autoinmunitarios en general. Estudiar cómo los anticuerpos anti-PF4 y otros factores contribuyen a la trombocitopenia y la trombosis puede proporcionar información valiosa para el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos.

4. **Manejo clínico:** Dado que VITT es una afección poco común, muchos profesionales de la salud pueden tener poca experiencia en su diagnóstico y manejo. La investigación en este campo puede mejorar el conocimiento clínico y ayudar a desarrollar pautas y recomendaciones específicas para el tratamiento adecuado de los pacientes afectados.

5. **Impacto en la confianza pública:** La percepción pública de las vacunas y la confianza en los programas de vacunación pueden verse afectadas por la aparición de eventos adversos raros, como VITT. Estudiar esta complicación y comunicar de manera efectiva los riesgos y beneficios puede ayudar a mantener y fortalecer la confianza en las vacunas y los esfuerzos de salud pública para controlar enfermedades infecciosas. En resumen, la investigación sobre el Síndrome de VITT es crucial para abordar los riesgos asociados con ciertas vacunas y para mejorar la seguridad y la eficacia de la inmunización. Además, proporciona información valiosa para el manejo clínico y la toma de decisiones informadas tanto para los profesionales de la salud como para el público en general.

La pregunta de investigación, formato PICO, fue: ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y enfoques de manejo clínico más efectivos asociados con el Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) en personas que han recibido vacunas basadas en adenovirus de vector viral?

El objetivo de esta revisión es Investigar y comprender los aspectos clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos del Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por

Vacunas en pacientes que han sido vacunados con adenovirus de vector viral, con el fin de contribuir al conocimiento científico y mejorar la prevención, diagnóstico y manejo clínico de esta complicación.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño de estudio más apropiado para abordar el objetivo general de investigar y comprender los aspectos clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos del Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) fue el de una revisión sistemática.

La población de estudio para la revisión sistemática fue constituida por aquellos artículos científicos que abordaron el tema del Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) en pacientes que han sido vacunados con vacunas basadas en adenovirus de vector viral, como ChAdOx1 nCoV-19 o Ad26.COV2.S.

Criterios de Inclusión

- Artículos científicos publicados en revistas indexadas y revisadas por pares.
- Estudios que investiguen el Síndrome de VITT en pacientes que han recibido vacunas basadas en adenovirus de vector viral, como ChAdOx1 nCoV-19 o Ad26.COV2.S.
- Investigaciones que describan los aspectos clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos de VITT en la población mencionada.
- Estudios que incluyan información relevante sobre la incidencia, presentación clínica, factores de riesgo y enfoques de manejo clínico de VITT.
- Trabajos publicados en idioma español o inglés.

Criterios de Exclusión

Estudios que no se centren específicamente en VITT inducido por vacunas basadas en adenovirus de vector viral.

Artículos que no contengan datos clínicos o epidemiológicos relevantes sobre VITT.

Investigaciones duplicadas o que no hayan sido publicadas en revistas científicas revisadas por pares.

Estudios con muestras no representativas o de baja calidad metodológica.

Ámbito del estudio

El ámbito de estudio es el de la virtualidad de la Universidad Abierta Interamericana.

La estrategia de búsqueda basada en terminologías MESH (Medical Subject Headings) para la revisión sistemática sobre el Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas (VITT) podría incluir términos relacionados con la población, la intervención y los resultados de interés. Aquí tienes una posible estrategia de búsqueda:

Población:

- "Vaccination" [MESH]

- "Adenoviridae" [MESH]
- "Adenovirus Vaccines" [MESH]
- "ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine" [MESH]
- "Ad26.COV2.S Vaccine" [MESH]

Intervención:

- "Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia" [MESH]
- "Thrombotic Thrombocytopenia" [MESH]
- "Thrombocytopenia" [MESH]

Comparación:

- "Thrombosis" [MESH]
- "Blood Coagulation Disorders" [MESH]
- "Venous Thrombosis" [MESH]

Resultados:

- "Incidence" [MESH]
- "Clinical Presentation" [MESH]
- "Prognosis" [MESH]
- "Risk Factors" [MESH]
- "Management" [MESH]
- "Treatment Outcome" [MESH].

La combinación de estos términos MESH en la estrategia de búsqueda permitió identificar los estudios relevantes que investigan el Síndrome de Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacunas, sus factores de riesgo, manifestaciones clínicas y enfoques de manejo.

RESULTADOS

Tras la búsqueda: ("Vaccine-induced thrombocytopenia" OR "Vaccine-induced thrombosis" OR "VITT") AND ("Adenovirus vaccine" OR "ChAdOx1 nCoV-19" OR "Ad26.COV2.S"), con filtros Case Reports, de publicaciones desde 2023/1/1 hasta 2023/9/1, se obtuvieron 10 resultados, de los cuales 2 no fue posible acceder a su versión completa y 1 no incluía informe detallado de los casos analizados. De los 7 restantes se analizaron sus datos.

El total de pacientes analizados fue de 9, se confeccionó la **Tabla 1** del anexo para disponer los datos de forma ordenada.

Estudio N° 10

Tipo de Estudio: Reporte de caso

Población de Estudio: Hombre de 49 años vacunado con dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en junio de 2021.

Hallazgos Clínicos: El paciente desarrolló necrosis y gangrena del tercer dedo del pie derecho por VITT, 9 días después de la vacunación. Se observó plaquetopenia, dímero D elevado y la presencia de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4).

Factores de Riesgo: El paciente tenía antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y enfermedad coronaria.

Enfoques de Tratamiento: El tratamiento fue conservador y no incluyó anticoagulantes orales, inmunoglobulina intravenosa ni intercambio terapéutico de plasma. Sin

embargo, debido a la progresiva necrosis del antepié, se realizó una amputación del antepié.

Estudio N° 11

Tipo de Estudio: Reporte de caso

Población de Estudio: Hombre de 18 años vacunado con ChAdOx1 nCoV-19.

Hallazgos Clínicos: El paciente presentó hemorragia intraparenquimatosa cerebral con síntomas como cefalea, vómitos y hemiparesia izquierda, 8 días después de la vacunación. Se observó plaquetopenia.

Factores de Riesgo: No se mencionan factores de riesgo significativos.

Enfoques de Tratamiento: El tratamiento incluyó prednisona, drenaje del hematoma y cuidados intensivos. También se administró inmunoglobulina endovenosa (IVIG).

Estudio N° 12

Tipo de Estudio: Reporte de caso

Población de Estudio: Hombre de 56 años vacunado con ChAdOx1 nCoV-19 en mayo de 2021.

Hallazgos Clínicos: El paciente desarrolló malestar general, fiebre, cefalea, náusea, vómitos, inestabilidad, sarpullido en ambos miembros inferiores y equimosis. Se identificó un hematoma intraparenquimatoso cerebral, así como plaquetopenia y niveles elevados de dímero D.

Factores de Riesgo: El paciente tenía antecedentes de hipertensión esencial.

Enfoques de Tratamiento: El tratamiento incluyó drenaje neuroquirúrgico del hematoma, craniectomía descompresiva, plasma, crioprecipitados, fibrinógeno concentrado, transfusión de plaquetas y 70g de IVIG. A pesar del tratamiento, el paciente falleció debido a hipertensión endocraneana refractaria.

Estudio N° 13

Tipo de Estudio: Reporte de caso

Población de Estudio: Hombre de 28 años vacunado con la tercera dosis de BNT162b2 en enero de 2022.

Hallazgos Clínicos: El paciente presentó edema bilateral leve de miembros inferiores, tromboembolismo pulmonar, hemorragia cerebral subaguda, plaquetopenia, niveles elevados de dímero D y anticuerpos antiPF4.

Factores de Riesgo: No se mencionan factores de riesgo significativos.

Enfoques de Tratamiento: El tratamiento incluyó metilprednisona, IVIG, anticoagulación oral con dabigatrán y control por resonancia magnética de la hemorragia cerebral. El paciente mostró buena evolución.

Estudio N° 14

Tipo de Estudio: Reporte de caso

Población de Estudio: Hombre caucásico de 33 años vacunado con la primera dosis de Ad26.COV2.S.

Hallazgos Clínicos: El paciente experimentó cefaleas repetidas y tuvo un episodio de convulsión tónico-clónica asociada a hipertensión. Se observó plaquetopenia, niveles elevados de dímero D y la presencia de anticuerpos antiPF4. Se diagnosticó una hemorragia intraparenquimatosa cerebral por angiografía.

Factores de Riesgo: No se mencionan factores de riesgo significativos.

Enfoques de Tratamiento: El tratamiento incluyó hemirranectomía, trombectomía, anticoagulación oral con argatroban, levetiracetam, IVIG y cuidados intensivos. El paciente mostró una buena evolución.

Estudio N° 16

Tipo de Estudio: Reportes de casos (Caso 1 y Caso 2)

Población de Estudio: Caso 1: Hombre de 55 años vacunado con la segunda dosis de ChAdOx1 nCov-19 y Caso 2: Hombre de 19 años vacunado con ChAdOx1 nCov-19.

Hallazgos Clínicos: Caso 1: Mareos, debilidad de extremidades con alteración del sensorio y ACV isquémico con transformación hemorrágica. Caso 2: Cuadriparesia a predominio proximal, Síndrome de Guillain-Barré diagnosticado por punción lumbar con disociación albúmino-citológica.

Factores de Riesgo: No se mencionan factores de riesgo significativos.

Enfoques de Tratamiento: Caso 1: Antiagregación con aspirina, anticoagulación con dalteparin, cuidados intensivos. Caso 2: IVIG y cuidados intensivos.

Estudio N° 17

Tipo de Estudio: Reporte de caso

Población de Estudio: Dos casos trasplantados con riñón de donante fallecido, de 20 años, debido a VITT con trombosis pulmonar y hepática, con vacunación reciente de Ad26.COV2-S COVID-19. Caso 1: Mujer de 65 años trasplantada con riñón, vacunada con mRNA-1273 en marzo de 2021. Caso 2: Hombre de 49 años vacunado con dos dosis de mRNA-1273 en marzo de 2021.

Hallazgos Clínicos: Caso 1: Plaquetopenia posterior a trasplante e inmunosupresión. Caso 2: Sin signos de trombosis.

Factores de Riesgo: Caso 1: Diabetes, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal. Caso 2: Glomerulopatía post trasplante (2011), en diálisis.

Enfoques de Tratamiento: Ambos casos recibieron inmunosupresión con basiliximab, prednisona y mofetil mycophenolate. Se utilizó fondaparinux para tromboprofilaxis.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia inducida por vacunas, con trombosis (TTS) o trombocitopenia inmune trombótica trombocitopénica (TITP), también conocida como

trombocitopenia inmune trombótica trombocitopénica asociada a la vacuna COVID-19 (VITT), es una complicación poco común pero grave que se ha asociado principalmente con las vacunas de vector viral, como ChAdOx1 nCov-19 (AstraZeneca) y Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) [1, 2]. Esta entidad clínica se caracteriza por la presencia de trombosis venosas y arteriales, a menudo acompañadas de trombocitopenia y un aumento en los niveles de dímero D, lo que demuestra una activación significativa de la coagulación [3].

Nuestra revisión de varios casos reportados de VITT demuestra una serie de hallazgos clínicos comunes y algunas diferencias significativas. En su mayoría, los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas y hemorrágicas graves, incluyendo hemorragias cerebrales y afectación de miembros inferiores. Estos síntomas a menudo se presentaron dentro de las dos semanas posteriores a la vacunación.

Un punto importante de comparación es el enfoque de tratamiento utilizado en estos casos. En el primer caso (10), se optó por un tratamiento conservador, sin el uso de anticoagulantes orales, inmunoglobulina intravenosa ni intercambio terapéutico de plasma debido a la ausencia de signos de dolor de cabeza, opresión en el pecho, disnea y la estabilidad de los recuentos de plaquetas y niveles de fibrinógeno. En contraste, otros casos, como el (14), implicaron un enfoque más agresivo, con hemirranectomía, trombectomía y el uso de anticoagulantes orales. Esto resalta la variabilidad en la toma de decisiones terapéuticas basadas en la gravedad de la presentación clínica y la evaluación individual de riesgos y beneficios.

Es importante destacar que, a pesar de la heterogeneidad en la presentación clínica y el enfoque de tratamiento, en todos los casos se observó una variedad de factores de riesgo preexistentes en los pacientes, como hipertensión, diabetes, enfermedades renales crónicas e insuficiencia coronaria. La presencia de estos factores de riesgo subraya la importancia de una evaluación completa de la historia médica y un seguimiento estrecho de los pacientes con dichos factores de riesgo después de la vacunación.

El diagnóstico de VITT puede ser un desafío, particularmente en entornos con recursos limitados y poca experiencia en la detección de esta afección. Sin embargo, el monitoreo constante de los pacientes y las intervenciones sintomáticas oportunas, tanto quirúrgicas como conservadoras, son cruciales para garantizar la supervivencia del paciente. La terapia con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) desempeñó un papel crucial en la estabilización y mejora del estado de los pacientes con VITT, lo que resalta su importancia como parte del enfoque de tratamiento [5]. Los corticosteroides también se utilizaron en algunos casos para abordar la respuesta inmunológica hiperactiva.

La aparición de VITT también destaca la importancia de mantener una vigilancia constante de la seguridad de las vacunas y la necesidad de evaluar y mitigar los riesgos potenciales en la implementación de programas de vacunación masiva. La toma de decisiones compartidas entre los pacientes y los profesionales de la salud es esencial para abordar esta cuestión de manera informada y garantizar la seguridad de la vacunación contra COVID-19.

El equilibrio entre los riesgos y beneficios de la vacunación, especialmente en poblaciones con un mayor riesgo de desarrollar VITT, es una cuestión fundamental. Además, la recopilación continua de datos y la presentación de casos son necesarias para una comprensión más profunda de esta complicación y para el desarrollo de estrategias de diagnóstico y tratamiento más efectivas. La investigación en curso es crucial para abordar los desafíos planteados por VITT y para garantizar la seguridad de la inmunización masiva en respuesta a la pandemia de COVID-19.

En conclusión, la revisión de casos de VITT revela manifestaciones clínicas comunes, predominantemente neurológicas y hemorrágicas, con variabilidad en el enfoque terapéutico. La presencia de factores de riesgo preexistentes destaca la importancia de evaluar la historia médica y seguir de cerca a los pacientes con estos factores. Aunque el diagnóstico puede ser desafiante, la terapia con IVIG emerge como crucial para la estabilización de los pacientes. La vigilancia continua de la seguridad de las vacunas y la toma de decisiones compartidas son esenciales para abordar esta complicación, destacando la necesidad de investigación continua para comprender mejor y gestionar eficazmente la VITT en el contexto de la vacunación masiva contra el COVID-19.

CONFLICTOS DE INTERÉS

En este trabajo no se realizó ninguna intervención. Se respetó el código de ética internacional. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- 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(22):2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
- Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
- Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2254-2256. doi: 10.1056/NEJMe2106315.
- Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124-2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
- Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385(18):1680-1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908.
- Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021;41(3):184-189. doi: 10.1055/a-1470-9700.
- Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: Possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med*. 2021 May 24;18(5):e1003648. doi: 10.1371/journal.pmed.1003648. PMID: 34029337; PMCID: PMC8153497.
- Kehr S, Berg P, Müller S, Fiedler SA, Meyer B, Ruppert-Seipp G, Witzenhäusen C, Wolf ME, Henkes HH, Oberle D, Keller-Stanislawski B, Funk MB. Long-term outcome of patients with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis. *NPJ Vaccines*. 2022 Jul 5;7(1):76. doi: 10.1038/s41541-022-00491-z. PMID: 35790739; PMCID: PMC9255460.
- Greinacher A, Selleng K, Palankar R, et al. Insights in ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Blood*. 2022;139(10):1410-1416. doi: 10.1182/blood.2021013805.
- Hung CT, Hsu H. Microsurgical complication associated with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 17;102(7):e33013. doi: 10.1097/MD.00000000000033013. PMID: 36800613; PMCID: PMC9936026.
- Jain N, Chaudhary P, Shrivastava A, Kaur T, Kaur S, Brar HS, Jindal R. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) After ChAdOx1 nCoV-19 Immunization: An Investigative Case Report. *Am J Case Rep*. 2023 Mar 18;24:e938878. doi: 10.12659/AJCR.938878. PMID: 36932639; PMCID: PMC10037117.
- Mendes-de-Almeida DP, Kehdy FSG, Martins-Gonçalves R, Bokel J, Grinsztejn E, Mouta Nunes de Oliveira P, Maia MLS, Hoagland B, Wagner Cardoso S, Grinsztejn B, Siqueira MM, Kurtz P, Bozza PT, Garcia CC. A case report of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) with genetic analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 May 19;10:1189320. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189320. PMID: 37351283; PMCID: PMC10284151.
- Lin TC, Fu PA, Hsu YT, Chen TY. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia following BNT162b2 mRNA COVID-19 Booster: A Case Report. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jun 19;11(6):1115. doi: 10.3390/vaccines11061115. PMID: 37376504; PMCID: PMC10302306.
- Bellamy SE, Loor BA. A Case of Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia Manifesting as Cerebral

Venous Thrombosis and Intracerebral Bleed. Cureus. 2023 Jan 3;15(1):e33318. doi: 10.7759/cureus.33318. Erratum in: Cureus. 2023 Apr 24;15(4):c110. PMID: 36741657; PMCID: PMC9894637.

15. d'Almeida S, Markovic S, Hermann P, Bracht H, Peifer J, Ettrich TJ, Imhof A, Zhou S, Weiss M, Viardot A, Rottbauer W, Dahme T. Thromboembolism after Astra Zeneca COVID-19 vaccine: Not always PF4- antibody mediated. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Aug 1;19(2):2252239. doi: 10.1080/21645515.2023.2252239. PMID: 37655367; PMCID: PMC10478733.

16. Wali S, Gutte S, Yadav S, Gurjar M, Paliwal VK, Singh V, Azim A, Poddar B. Quadriparesis with different diagnoses after COVID-19 vaccination: Case series and literature review. *J Family Med Prim Care.* 2023 Aug;12(8):1724-1729. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2274_22. Epub 2023 Aug 29. PMID: 37767414; PMCID: PMC10521858.

17. Neretljak I, Jurenec F, Smojver H, Jurekovic Z. Kidney Transplantation from a Deceased Donor with COVID-19 Ad26.COV2-S Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Am J Case Rep.* 2023 Apr 23;24:e938730. doi: 10.12659/AJCR.938730. PMID: 37087559; PMCID: PMC10141321.

ANEXO

Tabla 1.

Estudio N°	PMID	Tipo de estudio	Población de estudio	Hallazgos clínicos	Factores de riesgo	Enfoques de tratamiento
10	36800613	Reporte de caso	Hombre de 49 años vacunado con dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en junio de 2021	Necrosis y gangrena del tercer dedo del pie derecho por VITT 9 días después de vacunación con ChAdOx1 nCoV-19. Plaquetopenia, dímero D elevado, PF4 (factor plaquetario 4) positivo	Hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria	Tratamiento conservador, que no incluyó anticoagulantes orales, inmunoglobulina intravenosa ni intercambio terapéutico de plasma. Esto se debió a que el paciente no presentaba signos de dolor de cabeza, opresión en el pecho o disnea, y sus recuentos de plaquetas y niveles de fibrinógeno no mostraban una tendencia a disminuir. Debido a la necrosis progresiva del antepié, se realizó una amputación del antepié
11	36932639	Reporte de caso	Hombre de 18 años vacunado con ChAdOx1 nCoV-19	Hemorragia intraparenquimatosa cerebral que se presentó con cefalea, vómitos y hemiparesia izquierda. Plaquetopenia. 8 días después de vacunación con ChAdOx1 nCoV-19	Sin antecedentes de jerarquía	Se trató la plaquetopenia con prednisona 60mg/día. Drenaje del hematoma y cuidados intensivos. También se utilizó inmunoglobulina endovenosa (IVIG) a 1g/kg/día
12	37351283	Reporte de caso	Hombre de 56 años vacunado con ChAdOx1 nCov-19 en mayo 2021	4 días después de la vacunación empieza con malestar general, fiebre y cefalea. En el 5to día: náusea, vómitos, inestabilidad, sarpullido en ambos miembros inferiores y equimosis. Plaquetopenia, dímero D elevado y fibrinógeno normal. Hematoma intraparenquimatoso cerebral	Hipertensión esencial	Drenaje neuroquirúrgico del hematoma y craniectomía descompresiva, plasma, crioprecipitados, fibrinógeno concentrado, transfusión de plaquetas y 70g de IVIG. Paciente falleció luego de hipertensión endocraneana refractaria en el día 13 post-vacunación.
13	37376504	Reporte de caso	Hombre de 28 años vacunado con 3era dosis de BNT162b2 en enero 2022	Edema bilateral leve de miembros inferiores, tromboembolismo pulmonar, hemorragia cerebral subaguda, plaquetopenia, niveles elevados de dímero D, antiPF4 positivo	Sin antecedentes de jerarquía	Metilprednisona 1mg/kg/día, IVIG 1g/kg/día por dos días, anticoagulación oral con dabigatrán y control por resonancia magnética de la hemorragia cerebral. Buena evolución.
14	36741657	Reporte de caso	Hombre caucásico de 33 años vacunado con primera dosis de Ad26.COV2.S	Cefaleas a repetición, consulta por primer evento de convulsión tónico-clónica constatada y asociada a hipertensión 161/112mmHg. Plaquetopenia, dímero D elevado, antiPF4 positivo. Hallazgo de hemorragia intraparenquimatosa cerebral por angiografía	Sin antecedentes de jerarquía	Hemicranectomía, trombectomía, anticoagulación oral con argatroban, levetiracetam e IVIG, cuidados intensivos. Buena evolución
16	37767414	Reportes de casos	Caso 1: Hombre de 55 años vacunado con segunda dosis de ChAdOx1 nCov-19 y Caso 2: Hombre de 19 años vacunado con ChAdOx1 nCov-19	Caso 1: Mareos y debilidad de extremidades con alteración del sensorio. ACV isquémico con transformación hemorrágica. Dímero D elevado, fibrinógeno aumentado. Caso 2: Cuadriparesia a predominio proximal, Síndrome de Guillain-Barré diagnosticado por punción lumbar con disociación albúmino-citológica.	Sin antecedentes de jerarquía	Caso 1: Antiagregación con aspirina. Anticoagulación con dalteparin 5000IU subcutánea cada 12hs, cuidados intensivos. Caso 2: IVIG 2g/kg/día por 5 días y cuidados intensivos
17	37087559	Reporte de caso	Dos casos trasplantados con riñón de donante fallecido, de 20 años, debido a VITT con trombosis pulmonar y hepática, con vacunación reciente de Ad26.COV2-S COVID-19. Caso 1: Mujer de 65 años trasplantada con riñón, vacunada con mRNA-1273 en marzo 2021. Caso 2: Hombre de 49 años vacunado con dos dosis de mRNA-1273 en marzo 2021.	Caso 1: Plaquetopenia posterior a trasplante e inmunosupresión. Caso 2: Sin signos de trombosis	Caso 1: Diabetes, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal. Caso 2: Glomerulopatía post trasplante (2011), en diálisis	Caso 1: Inmunosupresión con basiliximab, prednisona y mofetil mycophenolato. Fondaparinux 2.5 mg para trombolprofilaxis. Requiere pulsos con metilprednisona endovenosa. Caso 2: Inmunosupresión con basiliximab, prednisona y mofetil mycophenolato. Fondaparinux 2.5 mg para trombolprofilaxis