

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Trombosis inducida por vacunas contra la COVID-19 y adherencia de los reumatólogos argentinos a las guías de recomendación de vacunación vigentes

COVID-19 vaccine-induced thrombosis and adherence of Argentine rheumatologists to current vaccination recommendation guidelines

Carolina A. Isnardi, Rosana Quintana, Alejandro Brigante, Natalia Zamora, Guillermo J. Pons-Estel

Unidad de investigación, Sociedad Argentina de Reumatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: enfermedad reumática inmunomediada; vacuna contra la COVID-19; SARS-CoV-2; trombosis inducida por vacuna.

Revista Argentina de Reumatología 2025; Vol. 36 (51-55)

RESUMEN

Introducción: se han informado eventos trombóticos asociados con trombocitopenia posterior a la vacunación contra el SARS-CoV-2.

Objetivos: reconocer y caracterizar eventos trombóticos en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas vacunados contra la COVID-19, y evaluar la indicación de vacunas y la adherencia a las guías locales por parte de los reumatólogos.

Materiales y métodos: estudio transversal y observacional mediante encuestas a reumatólogos miembros de la Sociedad Argentina de Reumatología, recolectando datos sobre eventos trombóticos y práctica de vacunación entre mayo y julio de 2024.

Resultados: se recolectaron 76 respuestas. Tres casos de trombosis asociados a la vacunación fueron identificados, uno clasificado como trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT*). Los eventos ocurrieron en una mujer con artritis reumatoide (AR) y dos en hombres -uno con AR y otro con lupus-, con vacunas de plataformas ARNm, adenovirus e inactivada, respectivamente. El 80,3% de los reumatólogos prescribe vacunas, pero solo el 70% conoce y utiliza las guías nacionales.

Conclusiones: se detectaron tres casos de trombosis relacionados con las vacunas contra la COVID-19, una de ellas clasificada como VITT. Los eventos ocurrieron con vacunas de plataforma viral, pero también con ARNm e inactivas. Aunque la mayoría de los reumatólogos prescribe vacunas, existen brechas en el conocimiento y solo el 70% adhiere a las guías. Esto destaca la necesidad de educación para optimizar la seguridad y eficacia de la vacunación en esta población.

ABSTRACT

Introduction: thrombotic events associated with thrombocytopenia have been reported following SARS-CoV-2 vaccination.

Objectives: to identify and characterize thrombotic events in patients with immune-mediated rheumatic diseases (IMRD) vaccinated against COVID-19 and to assess vaccine prescription practices and adherence to local guidelines among rheumatologists.

Contacto de la autora: Carolina A. Isnardi

E-mail: carolinainardi@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 29/01/2025

Fecha de trabajo aceptado: 15/5/2025

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: immune-mediated rheumatic disease; COVID-19 vaccine; SARS-CoV-2; vaccine-induced thrombosis.

Materials and methods: retrospectively, 148 patients (RA: 102 and PsA: 46) who were under MTX administered for at least 1 month before withdrawal were analyzed.

Results: a total of 76 responses were collected. Three cases of thrombosis associated with vaccination were identified, one classified as vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). The events occurred in one woman with rheumatoid arthritis and two men, one with rheumatoid arthritis and the other with lupus, associated with mRNA, adenovirus, and inactivated vaccines, respectively. Among rheumatologists, 80.3% prescribe vaccines, but only 70% are familiar with and follow national guidelines.

Conclusions: this national survey detected three cases of thrombosis related to COVID-19 vaccines, one of which was classified as VITT. The events occurred with viral platform vaccines, but also with mRNA and inactivated vaccines. Although most rheumatologists prescribe vaccines, there are gaps in knowledge, and only 70% adhere to guidelines, highlighting the need for education to optimize the safety and efficacy of vaccination in this population.

INTRODUCCIÓN

Se han informado eventos trombóticos asociados con trombocitopenia posterior a la vacunación con la vacuna de plataforma de vector adenoviral recombinante que codifica para el antígeno proteico Spike del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)¹⁻⁵. En general, los eventos tromboembólicos venosos que ocurrieron en personas que habían recibido la vacuna Oxford-AstraZeneca no fueron superiores a los esperados en personas no vacunadas. Sin embargo, se han descrito casos inusuales de trombosis del seno venoso cerebral y/o trombosis de la vena esplénica, frecuentemente asociados con trombosis diseminada y trombocitopenia, sangrados graves y ocasionalmente coagulación intravascular diseminada (CID)⁶. Estos eventos, denominados trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, VITT), presentan una incidencia aproximada de 1: 150000 dosis de ChAdOx1 nCoV-19 aplicadas, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 20% y el 30%. Se ha reportado mayor frecuencia en mujeres. Los síntomas suelen manifestarse dentro de las 2 primeras semanas posteriores a la vacunación, y los signos iniciales más comunes son cefalea y trastornos trombóticos⁶. Posteriormente, se han notificado casos con otras vacunas, como la de plataforma adenovirus de Janssen/Johnson & Johnson⁷.

En pacientes con enfermedades inmunomediadas, el manejo clínico se enfrenta a un delicado equilibrio entre el riesgo de trombosis⁸ y el riesgo aumentado de infección grave por SARS-CoV-2.

Estas enfermedades frecuentemente están asociadas a un estado proinflamatorio que incrementa la probabilidad de eventos trombóticos, mientras que simultáneamente la misma enfermedad, la actividad y algunos tratamientos inmunosupresores pueden predisponer a estos pacientes a infecciones más severas por SARS-CoV-2⁹. Por lo tanto, es fundamental realizar una evaluación integral del riesgo/beneficio de la vacunación en cada paciente, considerando factores individuales como comorbilidades, historia de trombosis y exposición al virus para optimizar el tratamiento y minimizar las potenciales complicaciones.

En este contexto, diferentes organizaciones gubernamentales y científicas han establecido pautas de vacunación considerando incluso a pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas. Por ejemplo, en nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación recomienda la vacunación inicial con tres dosis y luego semestralmente en este grupo de pacientes por ser considerado de alto riesgo¹⁰.

En este sentido, y ante la falta de conocimiento de datos locales en pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas (ERI), nos propusimos reconocer y caracterizar eventos trombóticos en pacientes con ERI que hayan sido vacunados contra la COVID-19. Asimismo, conocer la indicación actual de vacunas contra la COVID-19 y la adherencia a las guías locales por parte de los reumatólogos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de tipo transversal y observacional en el que se registraron casos de trombosis en pacientes con ERI según la docu-

mentación de los reumatólogos de nuestro país. Con este fin, se realizó una encuesta estructurada en una plataforma electrónica, voluntaria, en la que se exploró esta temática. Asimismo, se incluyeron preguntas relacionadas con el uso y la aplicación de las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Argentina¹⁰. La misma se distribuyó a través de los medios de comunicación de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) a todos sus miembros. Los datos se recolectaron entre el 20 de mayo y el 15 de julio de 2024.

Se solicitó a los reumatólogos miembros de la SAR incluir datos de pacientes con ERI que hayan recibido vacunación contra la COVID-19, y que hayan desarrollado un evento trombótico entre 3 y 28 días posteriores a la aplicación. Asimismo, se identificaron los casos de VITT mediante la definición del Ministerio de Salud para determinar el evento¹¹. Cualquier persona que presente fenómenos trombóticos y trombocitopenia entre los 3 y 28 días posvacunación de acuerdo a los siguientes criterios:

- Trombosis arterial o venosa: a) sospecha clínica: cefalea intensa o persistente de presentación súbita que no cede con analgésicos, alteraciones visuales, dolor abdominal intenso, dolor o edema de miembro inferior, disnea, precordialgia; b) imágenes compatibles (dependiendo de la localización del trombo): angiogramografía computarizada, angiografía por resonancia magnética, ecografía Doppler, centellograma V/Q, etc.

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas menor a $150.000/\text{mm}^3$ con frotis de sangre periférica que descarte otras causas y sin antecedente de uso de heparina¹¹.

Asimismo, se recabaron los datos del reumatólogo, incluyendo edad, ciudad/es y provincia/s de atención. Respecto de los eventos trombóticos, se indagó sobre casos identificados, número, cumplimiento de criterios de VITT, fecha de vacunación y del evento, tipo de vacuna aplicada, caracterización, diagnóstico y evolución del evento, tipo de ERI y su tratamiento, sexo del paciente, factores de riesgo para trombosis (uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, antecedente de trombosis o trombofilia, cáncer, obesidad, cirugía o viaje largo o reposo prolongado reciente). En relación a la prescripción de vacunas por parte del médico reumatólogo, se interrogó acerca de esta práctica, conocimiento y uso de las guías del Ministerio de Salud de la Nación. En caso de

indicarlas, intervalo de administración y, en caso contrario, causas por las cuales el profesional no las indica a sus pacientes.

Se llevó a cabo analítica descriptiva. La distribución de las variables continuas se evaluó con diagrama de caja, inspección visual del histograma y prueba de Shapiro-Wilk, y se expresaron en medianas y rango intercuartílico (RIC), o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (DE) según correspondiera, y las categóricas en frecuencia y porcentaje.

RESULTADOS

Se recolectaron 76 respuestas luego de distribuir la encuesta entre 358 miembros de la SAR. Las mismas fueron provistas por reumatólogos de 17 provincias de la Argentina, cuya edad mediana fue de 49 años (Q1, Q3 40, 55). Se reportaron tres casos de trombosis venosa asociadas a las vacunas COVID-19, los cuales se describen a continuación.

Una paciente de 58 años con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con abatacept, recibió la vacuna a plataforma ARNm, ARNm-1273, sin otros antecedentes de relevancia, y presentó una trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar. Un hombre de 51 años, tabaquista y obeso, con AR en tratamiento con inhibidores de $\text{TNF}\alpha$, se aplicó la vacuna con plataforma adenoviral Gam-COVID-Vac y presentó TVP de miembro inferior. En ambos casos los pacientes se recuperaron completamente con tratamiento anticoagulante oral, apixabán y rivaroxabán, respectivamente, y no se realizó diagnóstico de trombofilia en el contexto del evento trombótico. Un hombre de 47 años, tabaquista y con antecedente de una cirugía reciente, con lupus eritematoso sistémico tratado con antimaláricos, desarrolló una TVP de miembro inferior luego de aplicada la vacuna inactivada BBIBP-CorV. En ese contexto se identificó trombocitopenia, por lo que se diagnosticó VITT. Asimismo, presentaba anticoagulante lúpico positivo. Recibió enoxaparina y se recuperó con secuelas.

Con respecto a la prescripción de las vacunas contra la COVID-19 por parte de los reumatólogos, el 80,3% de los profesionales indicó que actualmente las prescribe. Sin embargo, solo el 70,0% conoce y utiliza las guías nacionales de vacunación; el 181% las conoce, pero no las utiliza y el 11,7% no las conoce. En caso de pacientes con ERI, el 50,9% las indica cada 6 meses como lo recomiendan estas guías, mientras que el resto

lo hace cada 12 meses (29/61) o de acuerdo a la edad del paciente (1/61). Al preguntar acerca de las causas por las cuales no prescriben la vacuna a quienes toman esta conducta, las respuestas proporcionadas fueron por falta de aceptación de los pacientes (6/15 encuestados), por la seguridad de las mismas (4/15 encuestados), porque consideran que no existe indicación actual para estos pacientes (3/15 encuestados) o porque prefieren que las indiquen otros especialistas (infectólogos) (2/15 encuestados).

DISCUSIÓN

Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa en nuestro país casos de trombosis asociada a la vacunación contra la COVID-19 en pacientes con ERI, identificando 3 casos, uno de ellos clasificado como VITT. Asimismo, 8 de cada 10 reumatólogos encuestados indican actualmente la vacunación a sus pacientes y solo el 70% utiliza las recomendaciones nacionales vigentes.

En la Argentina se han aplicado cerca de 27 millones de dosis de ChAdOx1 nCoV-19. Según el reporte de seguridad publicado por el Ministerio de Salud de la Nación en mayo de 2023, se registró una incidencia de 0,05 casos de VITT cada 100000 dosis aplicadas, de los cuales tres fueron mortales. Asimismo, se observó una menor cantidad de casos luego de la vacuna Sputnik V: 0,009 eventos cada 100000 dosis, uno de ellos mortal¹².

Los eventos trombóticos identificados en esta población encuestada ocurrieron con vacunas de plataforma viral, pero también con ARNm e inactivas. Diferentes mecanismos fisiopatológicos se han relacionado con estos acontecimientos. Particularmente, la presencia de trombosis y plaquetopenia con la vacuna Oxford-AstraZeneca se ha asociado al desarrollo de anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (PF4) que se asemejan a la trombocitopenia autoinmune inducida por heparina. Por esta razón, este evento se conoce como trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacuna (VITT). Se han descrito otras causas como la cantidad de vector adenoviral que se escapa a la circulación con presencia de anticuerpos específicos y/o de reacción cruzada y un título suficientemente alto de anticuerpos glicosilados aberrantemente¹³⁻¹⁸. Asimismo, el mecanismo de coagulopatía inducida por la vacuna con plataforma adenovirus de Janssen/Johnson & Johnson parecería

asociarse con el uso de un adenovirus de ADN vectorial recombinante, como se ha demostrado experimentalmente en modelos animales⁷. El adenovirus también se ha relacionado con actividad procoagulante de las células endoteliales al inducir la expresión del factor tisular (FT), con notables disparidades de género en los polimorfismos del gen FT¹⁹.

Si bien en nuestro estudio se han reportado dos casos en hombres y uno en una mujer, es globalmente conocido que los eventos de trombosis asociados a la vacunación contra la COVID-19 es más frecuente en mujeres, principalmente en quienes usan anticonceptivos orales, con diagnóstico de trombofilia y aquellas con otros factores de riesgo adquiridos, como el tabaquismo^{20,21}.

Ante el conocimiento de casos de VITT, en abril de 2021, el Comité de Seguridad de la *European Medicines Agency* (EMA-PRAC) generó un aviso alertando acerca de la aparición de eventos inusuales caracterizados por trombosis y plaquetopenia en pacientes que recibían la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y que los mismos debían incluirse como eventos adversos raros²². Sin embargo, concluyó que los beneficios de la aplicación de la vacuna superan los riesgos. Posteriormente, una alerta similar se publicó en relación con la vacuna Janssen^{23,24}. A pesar de las preocupaciones iniciales sobre la trombosis, el consenso entre diversas sociedades de Reumatología es que los beneficios de la vacunación contra la COVID-19 superan los riesgos para los pacientes con enfermedades reumáticas.

Las directrices destacan la importancia de la vacunación para prevenir la COVID-19 grave, subrayando el papel clave de los reumatólogos en la gestión y educación de los pacientes sobre el uso seguro de las vacunas en combinación con sus tratamientos en curso. Sin embargo, hemos demostrado que 2 de cada 10 reumatólogos de nuestro país no prescriben la vacunación contra la COVID-19, principalmente por la falta de aceptación de los pacientes y por sus preocupaciones acerca de la seguridad de las mismas. Asimismo, a pesar de que el 70% de los profesionales que las indican conoce las guías nacionales vigentes, solo la mitad cumple el esquema recomendado. En este contexto consideramos de gran importancia la necesidad de educación tanto a profesionales como a pacientes para entender los riesgos y beneficios de esta práctica, así como también del riesgo de infección por el

SARS-CoV-2, valorando siempre las características individuales de los pacientes.

CONCLUSIONES

En esta encuesta nacional se detectaron tres casos de trombosis relacionadas con las vacunas contra la COVID-19, uno de ellos clasificado como VITT. Los eventos ocurrieron con vacunas de plataforma viral, pero también con ARNm e inactivas. Dos de cada 10 reumatólogos no prescriben vacunas contra la COVID-19 en la actualidad y solo el 70% conoce las guías de recomendación vigentes.

Agradecimientos

La Unidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología agradece a todos los reumatólogos que contestaron voluntariamente esta encuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Mormile R. Thrombosis with thrombocytopenia after vaccination with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Oxford–AstraZeneca): implications of gender-specific tissue-factor gene polymorphisms? *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2023;16(1):1-3.
- Siegler JE, Klein P, Yaghi S, Vigilante N, Abdalkader M, Coutinho JM, Nguyen TN. Cerebral vein thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke* 2021 Aug;52(9):3045-3053.
- Adekoya AO, Adelekan-Popoola F, Fabamwo AO, Abayomi EA, et al. Chadox1 Ncov-19 vaccination. A clinicopathological review of coagulation derangement in four cases. *British Journal of Healthcare and Medical Research* 2022;9(5).
- Faghihi H, Mottaghi-Dastjerdi N, Sharifzadeh M, Kakavandi NR. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine and thrombosis with thrombocytopenia syndrome among adults: a systematic review. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2023;13(4):723.
- Sah MK, Singh BM, Sinha P, Devkota P, Yadav SK, Shrestha J, Shrestha A. Superficial venous thrombosis as a possible consequence of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: two case reports. *Journal of Medical Case Reports* 2022;16(1):182.
- Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *The Lancet* 2021;397(10283):1441-1443.
- Calcaterra G, Bassareo PP, Romeo F, Mehta JL. Concerning the unexpected prothrombotic state following some coronavirus disease 2019 vaccines. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2022;23(2):71-74.
- Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Pastori D. Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmunity Reviews* 2023;22(11):103447.
- Isnardi CA, Roberts K, Saurit V, Petkovic I, Báez RM, Quintana R, Pons-Estel GJ. Sociodemographic and clinical factors associated with poor COVID-19 outcomes in patients with rheumatic diseases: data from the SARS-CoVID Registry. *Clinical Rheumatology* 2023;42(2):563-578.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Dosis de refuerzo vacuna COVID-19. 2024. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna>. Acceso 8/1/2025.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informe especial (CoNaSeVa) síndrome trombótico y síndrome Guillain-Barre. 2023. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/informe-especial-conaseva-sindrome-trombotico-y-sindrome-guillain-barre.pdf>. Acceso 8/1/2025.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 20° Boletín Nacional de Seguridad en vacunas. 2023. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-10/informe-esavi-covid-n20.pdf>. Acceso 8/1/2025.
- Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, et al. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet*. 2017;397(10283):1441-1443.
- Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: a proposed mechanism. *J Thromb Haemost*. 2021 Apr 26;19(7):1831-1832. Epub ahead of print. PMID: 33904251.
- Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance database. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(4):393.
- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3;384(22):2092-2101.
- Kragholm K, Sessa M, Mulvad T, et al. Thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun*. 2021;123:102712.
- Douxflis J, Favresse J, Dogné JM, et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res*. 2021 Jul;203:163-171.
- Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, et al. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):319-324.
- Jayachandran M, Sanzo A, Owen WG, et al. Estrogenic regulation of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in platelets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(5):H1908-16.
- Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jul;24(5):797-802.
- European Medicines Agency (EMA). AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021. Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood-platelets>. Acceso 8/1/2025.
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood-platelets>. Acceso 8/1/2025.
- Food and Drug Administration (FDA). Warning: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146304/download>. Acceso 8/1/2025.