Medicina Clínica 163 (2024) 517–521

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Artículo especial

Inmunotrombosis: un mecanismo clave en la pandemia por COVID-19

Immunothrombosis: A key mechanism in the COVID-19 pandemic

José A. Páramo * y María Marcos-Jubilar

Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 29 de febrero de 2024
Aceptado el 28 de mayo de 2024

En los periodos iniciales de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) quedó patente la importancia de las complicaciones trombóticas y la coexistencia de hipercoagulabilidad e hiperinflamación, como responsables de manifestaciones trombóticas macro y microvasculares, identificadas en autopsias. El perfil trombótico de los pacientes con COVID-19 era algo inusual, con predominio de la trombosis de la microcirculación pulmonar, más que la etiología embólica[1,2]. Asimismo, los datos analíticos eran también bastante atípicos, ya que, si bien se observan valores extraordinariamente elevados de dímero D, las concentraciones de fibrinógeno y plaquetas se mantenían en cifras relativamente normales, hecho que la diferencia de cuadros asociados con infecciones que cursan con coagulación intravascular diseminada (CID)[3].

La infección por SARS-CoV-2 desencadena un proceso conocido como inmunotrombosis o tromboinflamación, entidad descrita inicialmente por Engelmann y Massberg[4] para definir la relación bidireccional entre los mecanismos de coagulación y el sistema inmune. Este mecanismo, desarrollado como un sistema de defensa del organismo para eliminar patógenos, se vuelve aberrante en el contexto de infección por COVID-19, provocando coagulopatía, endoteliopatía e inflamación, y ello favorece la microtrombosis no solo en la circulación pulmonar, sino también a nivel de diversos órganos, que puede desencadenar un fallo multiorgánico[4-6] (fig. 1).

Lo que hemos aprendido en los últimos años es que el proceso de inmunotrombosis no solo es importante durante las fases agudas de la infección, sino también en la COVID-19 persistente, y permite explicar, asimismo, el mecanismo de trombosis en el síndrome de trombocitopenia trombótica inducida por vacuna (TTIV). Ello es de interés clínico por la posibilidad de modificar la inmunotrombosis con estrategias que van más allá del tratamiento anticoagulante.

Inmunotrombosis en infección grave por COVID-19

Coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC)

El paradigma de inmunotrombosis observado tras infección por COVID-19 resulta de la interacción entre inflamación e hipercoagulabilidad. Son varios los mecanismos que explican la CAC[1,7] (fig. 2):

- Existe amplia evidencia de la existencia de numerosas alteraciones de la coagulación en estos pacientes con significado pronóstico. Por ejemplo, se ha detectado aumento de marcadores de coagulación, como dímero D, asociados con altas tasas de mortalidad. En pacientes con infección grave se detectan niveles elevados de factor Von Willebrand (FVW).
- Se observa hiperreactividad plaquetar tras infección grave, si bien el recuento de plaquetas es normal o solo ligeramente disminuido, pero un descenso pronunciado se asocia con peor pronóstico[8].
- El plasma de pacientes con COVID-19 grave induce activación del complemento, lo que favorece la activación de la coagulación y se relaciona con la gravedad[9].
- Se observa una alteración del balance fibrinolítico entre activadores e inhibidores de la fibrinólisis que favorece el depósito intraalveolar de fibrina.

En resumen, los pacientes con infección grave por COVID-19 presentan una CAC que favorece un estado protrombótico y contribuye no solo a la insuficiencia respiratoria secundaria a la trombosis de la circulación pulmonar, sino a la presencia de trombosis en

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: japaramo@unav.es (J.A. Páramo).

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2024.05.027
0025-7753/© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

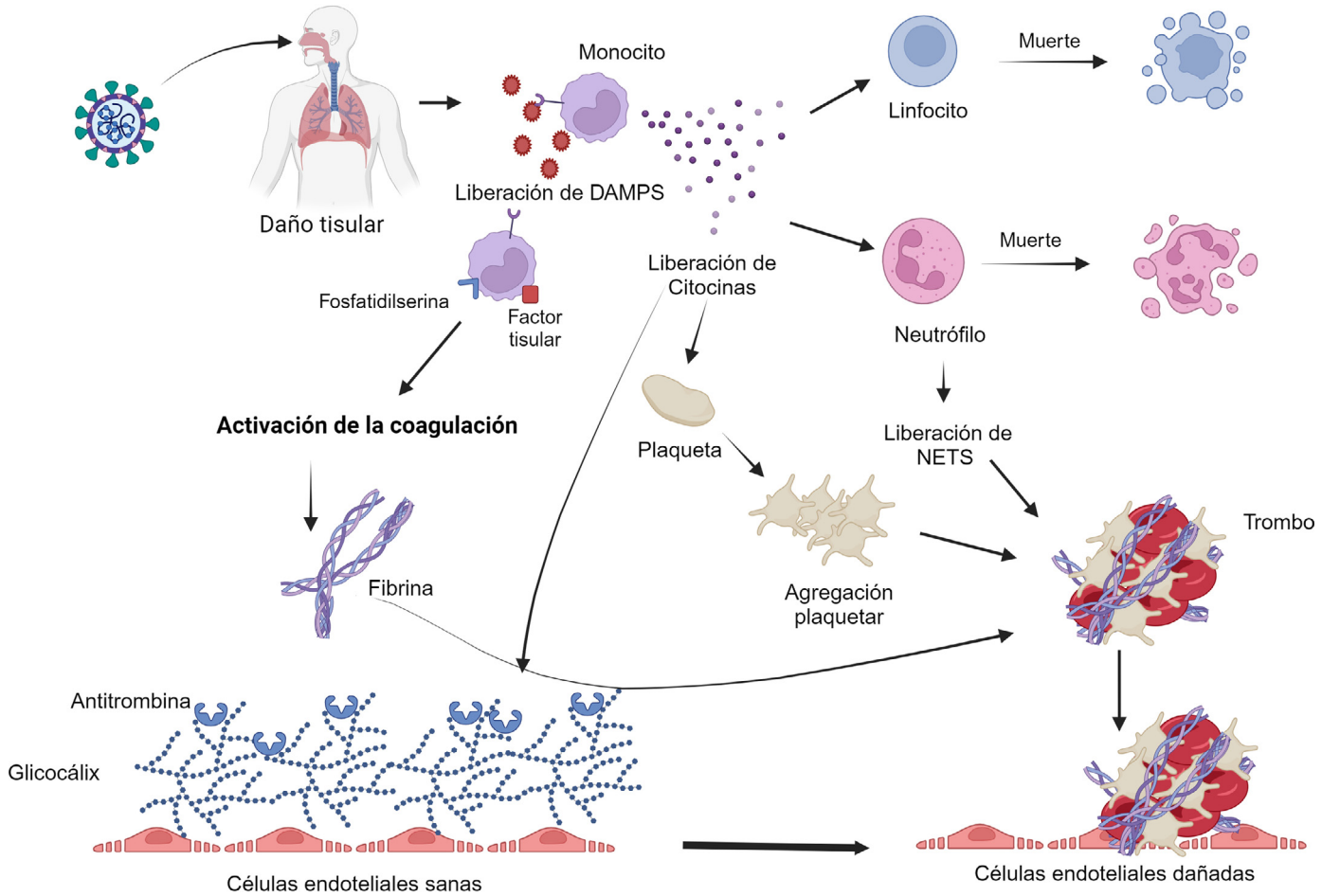

Figura 1. Mecanismos que desencadenan la inmunotrombosis en pacientes con COVID-19.
DAMPS: patrones moleculares asociados a daño (moléculas liberadas por células estresadas o en proceso de muerte reconocidas como señales de peligro por el sistema inmune); NETS: trampas extracelulares de neutrófilos.

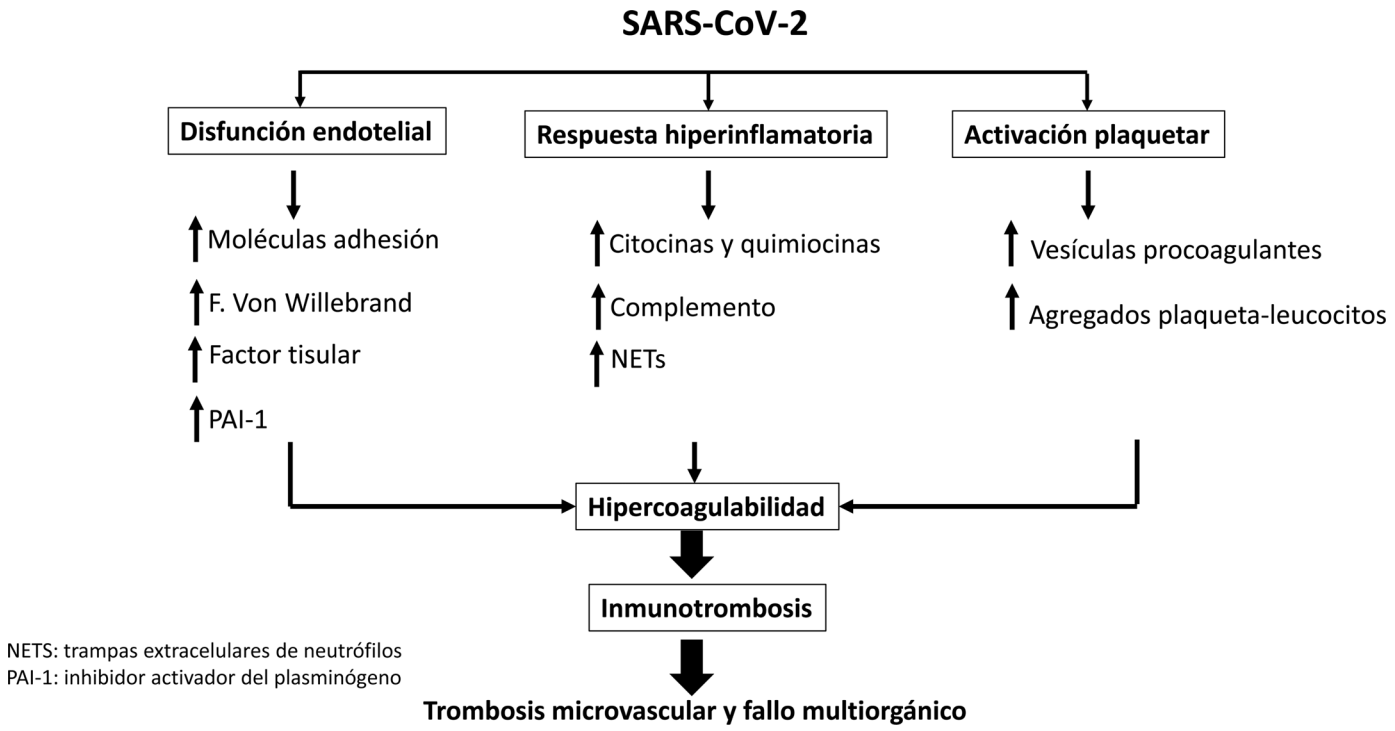

Figura 2. Mecanismos que intervienen en la coagulopatía asociada a COVID-19.

diversas localizaciones (extremidades inferiores, corazón, riñón, etc.).

Endoteliopatía asociada a COVID-19

En observaciones clínicas y datos procedentes de autopsias se describen la coexistencia de daño vascular y las complicaciones trombóticas en diversos órganos, lo que demostraría la importancia de la disfunción endotelial en el proceso de inmunotrombosis[10,11]. Se ha descrito que el virus SARS-CoV-2 infecta directamente las células endoteliales, lo que favorece el daño celular y la apoptosis y, por tanto, altera el fenotipo normal endotelial hacia un fenotipo protrombótico[11]. Varios marcadores de disfunción endotelial se relacionan con el ingreso de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos y con peor evolución. Los niveles de FVW predicen un mal pronóstico y la combinación de FVW y selectina-P, un marcador subrogado de inflamación vascular, mostraron un valor predictivo de enfermedad pulmonar grave. Por otra parte, en respuesta a la inflamación se libera factor tisular (FT) a partir del subendotelio lesionado, el cual forma un complejo con el factor VII, lo que favorece la generación de trombina, el depósito de fibrina y la formación de microtrombos, por lo que se considera un determinante crítico de la CAC[12]. La activación del complemento es otro de los mecanismos que favorece la endoteliopatía, habiéndose observado signos de activación del complemento en biopsias de diversos tejidos[9]. Finalmente, entre las diversas citocinas liberadas como consecuencia de la infección viral, la IL-6 es una de las más importantes en la activación de las células endoteliales, lo que conlleva su disfunción y la activación de la coagulación.

En resumen, la disfunción endotelial altera la expresión de factores pro y antitrombóticos, jugando un papel central en la patogenia del síndrome de distrés respiratorio asociado a COVID-19 y en la aparición de trombosis en otras localizaciones[10-12].

Hiperinflamación y tormenta de citocinas

La COVID-19 se asocia a una respuesta hiperinflamatoria que contribuye a la inmunotrombosis. En este sentido, son varias las líneas de evidencia:

- *Activación del inflamasoma.* Se trata de una plataforma molecular; la más conocida es NLRP3, que participa en los procesos inflamatorios (vía IL-1β e IL-18) y promueve la inmunotrombosis a través de un proceso de muerte celular denominada piroptosis, que conlleva la formación de poros en membranas y celulares y liberación de FT, que favorece la generación de trombina, lo que contribuye a la trombosis. Existen evidencias experimentales de que la activación del inflamasoma se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con COVID-19[13,14].
- *Formación de trampas extracelulares de neutrófilos.* La activación plaquetar y la interacción con leucocitos conllevan la generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), las cuales están compuestas por mieloperoxidasa, elastasa, histona 3 citrulinada y otras proteínas que promueven la liberación de FT y activan otros factores de coagulación promoviendo la trombosis. En estudios necrópsicos de pacientes con COVID-19 se ha demostrado la presencia de NET en pulmones y otros órganos[15].
- *Tormenta de citocinas.* A medida que la COVID-19 progresa, la liberación de múltiples citocinas provoca respuestas sistémicas y lesiones multiorgánicas. El síndrome de liberación de citocinas, también conocido como tormenta de citocinas, se relaciona con la gravedad de la COVID-19. El virus estimula diversos tipos celulares induciendo liberación de numerosas citocinas (IL-1, IL-2, IL-8, IL17, TNF-α, etc.) y quimiocinas responsables de la respuesta inflamatoria y de la tormenta de citocinas, que exacerba la endoteliopatía, lo que favorece un estado protrombótico[1,12,16].

Inmunotrombosis como diana terapéutica

El tratamiento anticoagulante convencional es de gran efectividad en pacientes con COVID-19, pero se asocia a un aumento de complicaciones hemorrágicas. Es por ello que se han llevado a cabo otras aproximaciones que, controlando el proceso de inmunotrombosis, conlleven menor riesgo hemorrágico. Entre ellas, el control de la inflamación con anticuerpos contra citocinas (anakinra, tocilizumab, etc.) se ha asociado con una reducción de la mortalidad hospitalaria. La inhibición de los NET es otra alternativa atractiva y, en este sentido, algunos inhibidores (avelestat, elafin, etc.) se encuentran en fase de investigación clínica. Finalmente, teniendo en cuenta la participación del complemento, su inhibición con eculizumab (un inhibidor de C5) mejoró la supervivencia a los 15 días, así como la oxigenación en pacientes con infección grave[17]. Si bien no ha podido establecerse si la disminución de mortalidad observada tras la administración de estos agentes se asocia a una reducción del riesgo de trombosis, el eculizumab tiene un efecto claramente beneficioso en los pacientes que desarrollan una microangiopatía trombótica[17].

Inmunotrombosis en COVID-19 persistente

La COVID-19 persistente es un término para definir aquellos pacientes cuyos síntomas se mantienen o se han desarrollado tras la resolución de la infección vírica. Se trata de una situación clínica en sujetos con historia de SARS-COV-2 probable o confirmada en los tres meses previos, que dura un mínimo de dos meses, y no puede ser explicado por otras enfermedades[18]. Aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan síntomas 4-12 semanas tras la infección, alcanzando el 76% en aquellos que requirieron hospitalización[18,19]. Si bien los mecanismos responsables no se han caracterizado con precisión, se asume que la inmunotrombosis puede jugar un papel importante en base a las siguientes evidencias:

- *Disfunción endotelial.* El virus causa de forma directa o indirecta (vía inflamación) una alteración endotelial con expresión de moléculas de adhesión, favoreciendo que las células endoteliales adquieran un estado protrombótico y promoviendo la trombosis microvascular[6,18,20]
- *Inflamación persistente.* Se ha observado disregulación del sistema inmune con niveles elevados de citocinas, particularmente IL1-β, IL-6 y TNFα hasta 14 meses después de la infección por COVID-19. También se han descrito niveles elevados de autoanticuerpos, así como la generación de «superantígenos» que inducen activación de linfocitos T y B, con producción de autoanticuerpos[18].
- *Trombosis microvascular y alteraciones de la coagulación.* En algunos estudios y metaanálisis se han observado diversas alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID persistente, caracterizadas por un aumento de la generación de trombina varios meses tras la hospitalización, así como aumento de factor VIII, FVW y marcadores de activación plaquetar tras el alta hospitalaria, indicando un estado de hipercoagulabilidad. Además, se ha observado aumento del dímero D hasta en el 20% de los pacientes, lo que indica activación de la coagulación asociada a trombosis microvascular, hecho que se confirmó mediante estudios de resonancia magnética en pacientes con COVID persistente, en los que se observó daño microvascular acompañado de trombosis cardíaca[19-21].

Estrategias terapéuticas en COVID-19 persistente

No existe un tratamiento definitivo en la COVID persistente. Se han realizado intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (p.ej., estrategias de actividad física y desarrollo cognitivo), con desigual eficacia. También se ha sugerido que terapias antivirales, tales como Paxlovid® y remdesivir, pueden ser beneficiosas. Sobre la base del probable papel de la inmunotrombosis, se están realizando en la actualidad estudios clínicos encaminados a evaluar el efecto de estrategias antinflamatorias y antitrombóticas en estos pacientes[22].

En pacientes ingresados con infección por COVID-19 se han realizado estudios aleatorizados comparando la dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (profiláctica frente a intermedia frente a terapéutica) y metaanálisis que incluyen más de 16.000 pacientes y dan soporte a las recomendaciones actuales de las guías clínicas de manejo antitrombótico en estos pacientes. Dichas guías apoyan el uso de HBPM a dosis profilácticas en pacientes hospitalizados no críticos por COVID-19 y aumentar la dosis a terapéuticas en pacientes seleccionados, con el objetivo de disminuir el riesgo de tromboembolismo venoso y fallo multiorgánico asociado a microtrombosis[23]. Sin embargo, en el contexto de la COVID persistente se han realizado distintos estudios con el uso de antiagregantes, anticoagulantes orales de acción directa, etc., con resultados poco concluyentes, por lo que a día de hoy no se recomienda su uso en estos pacientes[23,24].

No obstante, debido a que una vez establecido el fenómeno de inmunotrombosis no existe beneficio con terapias antitrombóticas, es de interés el empleo de medidas preventivas. En este sentido se considera que la vacunación es de crucial importancia para evitar el desarrollo de este cuadro, ya que limitaría la persistencia viral que parece jugar un papel importante en su desarrollo.

Inmunotrombosis en el síndrome de trombocitopenia trombótica inducida por vacuna

Un hecho sorprendente durante la vacunación en la pandemia por COVID-19 fue la aparición de una extraña, e inicialmente inexplicable, elevada incidencia de trombosis, que fue denominada síndrome de trombocitopenia trombótica inducida por vacuna (TTIV), identificado en 2021[25]. El cuadro se presentaba transcurridos 5 o más días (media 14 días) tras la vacunación con vacunas que contenían adenovirus. La trombosis se presentaba en lugares atípicos, como la circulación venosa cerebral y el territorio esplácnico, así como a nivel arterial (infarto de miocardio, ictus, etc.), y se asociaba con elevada mortalidad, en torno al 20%. Un dato analítico de interés, y en cierta medida paradójico, fue la presencia de trombocitopenia en la mayoría de pacientes. El cuadro se acompaña de descenso de fibrinógeno y marcado aumento de dímero D[26,27].

Mecanismo de inmunotrombosis en TTIV

Un hallazgo sistemático en pacientes con TTIV fue la presencia de anticuerpos contra el factor 4 plaquetar (F4P), similar a los que se presentan en el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina. Se describió, tras la vacunación, que el suero de pacientes con TTIV contiene anticuerpos anti-F4P que aumentan la coagulación, inducen activación plaquetar y promueven la generación de NET. Además, la presencia de estos anticuerpos contribuye a la trombosis a través de la activación monocitaria, el daño endotelial y la generación de partículas procoagulantes ricas en FT[28-30]. Por consiguiente, el F4P desencadena un proceso de inmunotrombosis mediado por la inmunidad innata y la activación hemostática.

Estrategias terapéuticas en la trombocitopenia trombótica inducida por vacuna

El tratamiento de la TTIV se inicia con la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa (1 g/kg durante 2 días), que inhiben la activación plaquetar mediada por anticuerpos, y un anticoagulante no heparínico. Los anticoagulantes más utilizados han sido inhibidores de la trombina, como el argatrobán y el danaparoide, y entre los inhibidores del factor Xa, el fondaparinux y anticoagulantes orales de acción directa (ACODS), si bien se trata de series pequeñas de pacientes. El tratamiento debe instaurarse de manera inmediata tras la aparición de los síntomas clínicos. Los pacientes con plaquetas $< 30 \times 10^9$/l y trombosis cerebral pueden beneficiarse de plasmaféresis, evitando, siempre que sea posible, la transfusión de plaquetas. La duración óptima del tratamiento no se ha establecido, pero debe guiarse por la localización y la severidad de las complicaciones trombóticas y la normalización de la cifra de plaquetas y dímero D[26,27,31].

Conclusión

La inmunotrombosis es un mecanismo importante en la infección por COVID-19, tanto en las fases agudas como en la COVID persistente. La hiperactividad plaquetar, la endoteliopatía, la coagulopatía, la generación de NET y la tormenta de citocinas son mecanismos involucrados en la inmunotrombosis. También el síndrome TTIV se ha asociado con este mecanismo por la acción de anticuerpos anti-F4P. Por ello, la utilización de estrategias encaminadas a controlar la inmunotrombosis, más allá de la terapia anticoagulante, puede beneficiar el curso clínico de pacientes con COVID-19 y prevenir complicaciones trombóticas.

Consideraciones éticas

Ninguna. No se requiere obtención de consentimiento informado.

Financiación

No se ha obtenido financiación para la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. Circulation. 2020;142:1176–89, http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
2. De Maistre E, Savard P, Guinot PG. COVID-19 and the concept of thrombo-inflammation: Review of the relationship between immune response, endothelium and coagulation. J Clin Med. 2023;12:7245, http://dx.doi.org/10.3390/jcm12237245.
3. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. Crit Care. 2020;24:360, http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0.
4. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nature Rev Immunol. 2013;13:34–45, http://dx.doi.org/10.3390/jcm12237245.
5. Marcos-Jubilar M, Lecumberri R, Páramo JA. Immunothrombosis: Molecular aspects and new therapeutic perspectives. J Clin Med. 2023;12:1399, http://dx.doi.org/10.3390/jcm12041399.
6. Páramo JA. Microvascular thrombosis and clinical implications. Med Clin (Barc). 2021;156:609–14, http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.042.
7. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. Nature Rev Immunol. 2022;22:639–49, http://dx.doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9.

8. Ebeyer-Masotta M, Eichhorn T, Weiss R, Lauková L, Weber V. Activated platelets and platelet derived extracellular vesicles mediate COVID-19-associated immunothrombosis. Front Cell Dev Biol. 2022;10:914891, http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2022.914891.
9. Ruggeri T, De Wit Y, Schärz N, van Mierlo G, Angelillo-Scherrer A, Brodard J, et al. Immunothrombosis and complement activation contribute to disease severity and adverse outcome in COVID-19. J Innate Immun. 2023;15:850–64, http://dx.doi.org/10.1159/000533339.
10. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21:319–29, http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395:1417–8, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31185-5.
12. Mackman N. Tissue factor and COVID-19 associated thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44:523–9, http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320144.
13. Páramo JA. Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. Reumatol Clin (Engl Ed). 2020;18:1–4, http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2020.06.007.
14. Potere N, Garrad E, Kanthi Y, di Nisio M, Kaplanski G, Bonaventura A, et al. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. Cardiovasc Res. 2023;119:2046–60, http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvad084.
15. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Blood. 2020;136:1169–79, http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007008.
16. Dharra R, Kumar Sharma A, Datta S. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects. Cytokine. 2023;169:156287, http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto 2023:156287.
17. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, der Nigoghossian C, et al., Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: Review and implications for future research. Thromb Haemost. 2020;120:1004–24, http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1713152.
18. Hawley HB. Long COVID: Clinical findings, pathology, and endothelial molecular mechanisms. Am J Med. 2023, http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.08.008.
19. Engelen MM, Vandenbriele C, Balthazar T, Claeys E, Gunst J, Guler I, et al. Venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalization. Semin Thromb Hemost. 2021;47:362–437, http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1727284.
20. Oikonomou E, Souvaliotis N, Lampsas S, Siasos G, Poulakou G, Theofilis P, et al. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study. Vascul Pharmacol. 2022;144:106975, http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2022.10697.
21. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. Nat Med. 2022;28:2117–23, http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0.
22. Forshaw D, Wall EC, Precott G, Hakim-Moulai D, Green A, Attree E, et al., STIMULATE-ICP trial team. STIMULATE-ICP: A pragmatic multicentre cluster randomised trial of an integrated care pathway with a nested, phase III, open label, adaptative platform randomised drug trial in individuals with long COVID: A structured protocol. Plos One. 2023;18:e0272471, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone 0272472.
23. Schulman S, Arnold D, Bradbury CA, Broxmeyer L, Connors JM, Falanga A, et al. 2023 ISTH update on the 2022 ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. J Thromb Haemost. 2024;22:1779–97, http://dx.doi.org/10.1016/jtha.2024.02.011.
24. Ahamed J, Laurence J. Long COVID endotheliopathy: Hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches. J Clin Invest. 2022;132:e161167, http://dx.doi.org/10.1172/JCI161167.
25. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, Lester W, Bagot C, Craven B, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med. 2021;385:1680–2168, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2109908.
26. Greinacher A, Warkentin TE. Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. Am Soc Hematol Educ Program. 2023;2023:1–10, http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2023000503.
27. Cines DB, Greinacher A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Blood. 2023;141:1659–65, http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022017696.
28. McGonagle D, de Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic trombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. J Autoimmunity. 2021;121:192662, http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102662.
29. Greinacher A, Schönborn L, Siegerist F, Steil L, Palankar R, Handtke S, et al. Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Sem Hematol. 2022;59:97–107, http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2022.02.004.
30. Greinacher A, Warkentin TE. Platelet factor 4 triggers thrombo-inflammation by bridging innate and adaptive immunity. Int J Lab Hematol. 2023;45 Suppl 2:11–22, http://dx.doi.org/10.1111/ijlh.14075.
31. McFadyen JD, Sharma P, Moon MJ, Noonan J, Goodall E, Tran HA, et al. Activation of circulating platelets in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia and its reversal by intravenous immunoglobulin. Br J Haematol. 2022;196:234–7, http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17750.