

RECOMENDACIONES RELATIVAS AL SEGUIMIENTO DE SOSPECHA DE TROMBOSIS Y TROMBOCITOPENIAS TRAS LA VACUNACION FRENTE A COVID-19.

Fecha: 8 de abril de 2021 (versión 3)¹

Conocido el resultado del análisis realizado por las agencias europeas de medicamentos sobre los casos de acontecimientos adversos notificados en asociación con la vacuna de AstraZeneca² y a la vista de la decisión del Consejo Interterritorial de limitar la vacunación con esta vacuna a personas mayores de 60 años (7/4/2021), FACME comunica lo siguiente:

- Los datos disponibles indican que **no existe un aumento del riesgo global** de acontecimientos tromboembólicos en las personas vacunadas con la vacuna AstraZeneca. El número global de notificaciones de casos de trombosis y tromboembolismos no indica que se estén produciendo con una frecuencia superior a la esperada en la población general.
- Se han notificado una serie de **casos graves de trombosis asociada a trombocitopenia**, en ocasiones con hemorragia. Entre ellos destacan varios casos de trombosis de senos venosos cerebrales y trombosis en venas abdominales. La mayoría han ocurrido entre los 3 y 14 días tras la vacunación. Dada la agregación de casos, el hecho de que se trate de una entidad muy rara, su posible mecanismo inmunológico y una relación temporal plausible, se ha considerado que se trata de una posible **reacción adversa a la vacuna ante la que los médicos deben estar especialmente atentos** (ver recomendaciones a continuación). Por lo conocido hasta ahora, este cuadro se desencadenaría por una respuesta inmunitaria frente a plaquetas, con resultado de agregación, trombosis y trombocitopenia, de forma similar a lo que ocurre con la trombocitopenia inducida por heparina.
- En coherencia con una naturaleza inmunitaria de este fenómeno trombótico trombocitopénico, **no se contempla en este momento la restricción del uso de la vacuna en pacientes con factores de riesgo para trombosis**. Además, debe tenerse en cuenta el beneficio de la vacunación para estos pacientes, dado que la enfermedad COVID-19 se asocia, por sí misma, a un aumento de eventos trombóticos. **Sin embargo, por las similitudes en la patogenia se desaconseja la administración de esta vacuna en personas con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina.**
- No consideramos oportuno establecer límites superiores de edad para el uso de la vacuna AstraZeneca. En este momento, la efectividad demostrada con su uso y la comunicación preliminar de resultados de un ensayo reciente en más de 32.000 participantes con un 20% de los incluidos con ≥ 65 años, indican una buena eficacia en personas mayores.

¹ Señalados en sombreado los cambios sobre la anterior versión de este documento

² AEMPS (7/4/2021). <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vaxzevria-vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-actualizacion-sobre-el-riesgo-de-trombosis/>

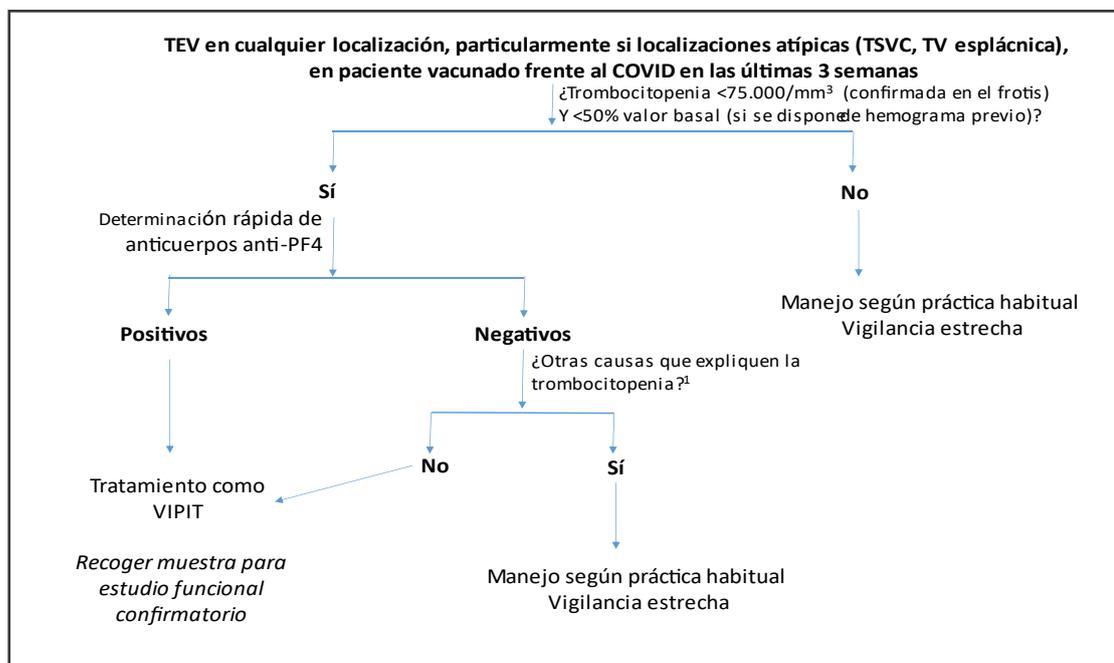


- = Desde el punto de vista de seguridad, estos cuadros de trombosis en combinación con trombocitopenia, han aparecido en su mayoría en mujeres de menos de 60 años. En este momento no es posible determinar los factores de riesgo para la aparición de esta eventual reacción adversa.
- Desde FACME consideramos **imprescindible continuar con el seguimiento de esta reacción adversa** y asegurar la detección de posibles casos, ayudar a que los médicos instauren el tratamiento adecuado y garantizar que todos los casos se documentan y comunican correctamente.

Para ello se establecen las siguientes recomendaciones:

1. RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ACONTECIMIENTOS TROMBÓTICOS TROMBOCITOPÉNICOS.

Se han notificado algunos casos de trombosis asociada a trombocitopenia tras la administración de la vacuna de AstraZeneca, la mayoría entre 3 y 14 días tras la vacunación. En concreto se han comunicado varios casos de trombosis de senos venosos cerebrales o afectación de otros territorios inusuales, como trombosis venosa en territorio esplácnico o trombosis arteriales, asociados a trombocitopenia. Por ello, tal como se recoge en la actual ficha técnica de esta vacuna, los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y/o trombocitopenia. Los vacunados deben ser instruidos para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el tórax, hinchazón de piernas o dolor abdominal persistente después de la vacunación. Además, cualquier persona que después de la vacunación presente síntomas neurológicos, como dolor de cabeza intenso o persistente, o que experimente múltiples pequeños hematomas en la piel (petequias) en un lugar diferente al de la vacunación en el periodo de dos-tres semanas después de la vacunación, debe buscar atención médica inmediata.



¹ Solicitar anticuerpos anti-fosfolípido.

Abreviaturas: VIPIT: Virus/Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia; TSVC: trombosis de seno venoso cerebral; TV: trombosis venosa



2. MANEJO DE CASO SOSPECHOSO DE TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES EN RELACIÓN CON LA VACUNA FRENTE A SARS-COV-2.

2.1 Antecedentes

Administración de la vacuna frente a SARS-CoV-2 de AstraZeneca en los 21 días³ previos al inicio de los síntomas neurológicos y demostración de trombocitopenia no conocida.

2.2 Resumen

El síntoma fundamental de la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es el dolor de cabeza. Se trata de una cefalea de reciente comienzo que puede aparecer en personas sin antecedentes de cefalea o en personas con cefaleas previas, como la migraña u otras cefaleas primarias. En estos casos, la nueva cefalea tiene habitualmente características clínicas que la diferencian de la cefalea previa.

El dolor de la TSVC acostumbra a tener características clínicas de hipertensión intracraneal de rápida instauración (minutos o pocos días) y puede asociar otros datos de alarma y síntomas focales neurológicos (a continuación).

La TSVC es una entidad bien conocida y poco frecuente que supone menos del 0,5% de los casos de enfermedad cerebrovascular en España. El carácter diferenciador y singular de la TSVC que se ha asociado a esta vacuna es la coexistencia con trombocitopenia, que debe demostrarse y estudiarse paralelamente.

Para su diagnóstico debe de existir una relación temporal cercana entre la vacunación y el comienzo de los síntomas (21 días previos), debe realizarse una técnica neurorradiológica específica sin dilación – tomografía computadorizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral, según disponibilidad, con estudio vascular (angio-TC o angio-RM) en fase venosa– que demuestre la TSVC y, finalmente, debe constatar la presencia de trombocitopenia.

2.3 Síntomas y datos de alarma

El síntoma más frecuente de la TSVC es la cefalea, presente en nueve de cada diez personas que la padecen. En la mayoría de los pacientes se observan datos de alarma que ayudan a diferenciarla de un dolor de cabeza convencional.

En muchos casos, la causa de la cefalea es un síndrome de hipertensión intracraneal, con cefalea que empeora al tumbarse y es máxima por la mañana, al despertar. Puede acompañarse de visión doble por paresia del sexto nervio craneal y de visión borrosa por el edema de papila asociado. En otros pacientes

³ La mayoría de los casos notificados han aparecido entre 3 y 14 días tras la vacunación. Dada la gravedad del cuadro, se ha considerado adecuado ampliar el periodo de sospecha.



los síntomas de presentación pueden ser síntomas focales, como pérdida de fuerza o sensibilidad mantenida, alteración de la marcha o alteración del lenguaje o el habla mantenida, que pueden deberse a la presencia de infartos venosos. No es excepcional, ni como forma de presentación ni como síntoma durante el curso de la enfermedad, la presencia de crisis epilépticas.

Algunos datos de alarma que pueden ayudar a sospechar esta entidad son los siguientes:

Datos de alarma relacionados con las características de la cefalea	Inicio súbito Localización unilateral estricta Empeoramiento con el decúbito Interrupción del descanso nocturno Empeoramiento con Valsalva o ejercicio Resistencia al tratamiento sintomático Empeoramiento progresivo
Datos de alarma relacionados con la presencia de otros síntomas acompañantes	Vómitos de repetición Crisis epilépticas Alteración del comportamiento Episodios confusionales Síntomas visuales persistentes Alteración de la marcha Pérdida de fuerza o sensibilidad
Datos de alarma relacionados con hallazgos anómalos en la exploración física y neurológica	Edema de papila Hemiparesia, hemihipoestesia Alteración oculomotora Dismetría o ataxia Afasia o disartria Bajo nivel de consciencia

2.4 Diagnóstico

Para poder hacer un diagnóstico de TSVC o descartarlo, la TC e incluso la RM cerebral convencional no suelen ser suficientes.

La evaluación radiológica adecuada puede variar según la presentación y la disponibilidad de las técnicas radiológicas (TC, RM). Ante sospecha de TSVC de presentación aguda, la TC basal debe complementarse con una TC con contraste y reconstrucción tridimensional venosa (venografía por TC). En pacientes con presentación subaguda, la RM sería la prueba de elección siempre que esté disponible de manera inmediata y el paciente no presente contraindicaciones para su obtención.

En cualquier caso, cuando haya sospecha clínica, dichas exploraciones deben llevarse a cabo sin demora para, bien descartar la entidad, bien demostrarla e iniciar el tratamiento más adecuado a la situación clínica y analítica del paciente.

Dados los elevados valores de sensibilidad y especificidad diagnóstica de las pruebas no invasivas, la venografía directa a través de catéter debe reservarse para cuando se considere necesario el tratamiento intravascular.



3. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE EVENTOS TROMBÓTICOS CON TROMBOCITOPENIA SOSPECHOSOS DE REACCION ADVERSA A LA VACUNA (VIPIT: VIRUS/VACCINE INDUCED PROTHROMBOTIC IMMUNE THROMBOCYTOPENIA)

3.1. **Hospitalización** con vigilancia estrecha y monitorización de la cifra de plaquetas. Seguimiento por hematólogo con experiencia en trombocitopenia inducida por heparina.

3.2. En ausencia de sangrado activo clínicamente relevante *, excepto hemorragia cerebral secundaria a infarto venoso, iniciar **tratamiento anticoagulante alternativo a HBPM o HNF** con:

- _ Argatroban iv (de elección si ClCr<30 mL/min)^{1,2}: Requiere monitorización del TTPA (intervalo terapéutico: 1,5-3,0)
- _ Bivalirudina iv^{1,2}: requiere monitorización del TTPA (intervalo terapéutico: 1,5-3,0)
- _ Fondaparinux sc³
- _ Rivaroxaban o Apixaban vo⁴

1 De elección en caso de trombosis graves: senos venosos cerebrales, TV esplácica, TEP afectando ramas pulmonares principales o extenso, TVP de EEII extensa.

2 En caso de trombocitopenia <30.000/mm3 o infarto hemorrágico secundario a TSVC buscar inicialmente rangos inferiores del intervalo terapéutico de TTPA

3 En caso de trombocitopenia <30.000/mm3 valorar reducir al 50% la dosis correspondiente por peso

4 Se pueden considerar en pacientes con trombosis "menos graves", sin sangrado activo y que mantienen una cifra de plaquetas>50.000/mm3

** En caso de sangrado activo clínicamente relevante, distinto de una hemorragia de SNC por infarto venoso, individualizar el balance riesgo/beneficio de iniciar un tratamiento anticoagulante*

3.3. **Contraindicada la transfusión de plaquetas** salvo que exista sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.

3.4. **Asociar** tratamiento con:

- Inmunoglobulinas iv: 1gr/Kg/día x 2 días (preferible) o 0,4gr/Kg/día x 5 días. No se precisa determinación previa de Igs.

O bien

- Plasmaféresis (reposición con albúmina): en caso de contraindicación para las Igs.

4. RECOMENDACIONES PARA UNA DOCUMENTACIÓN PRECISA Y REGISTRO DE LOS CASOS DE TROMBOSIS ASOCIADA A TROMBOCITOPENIA.

Ante una sospecha de caso, se notificará a la mayor brevedad a www.notificaram.es. Se recomienda recoger también el caso completo participando en los registros específicos que se están llevando por las sociedades científicas a nivel español y europeo.

RECOMENDACIONES ELABORADAS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA (SEHH), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA (SEN), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA (SETH), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE RADIOLOGIA MÉDICA (SERAM) Y EL GRUPO DE VACUNAS DE FACME
Estas recomendaciones se actualizarán en base a la nueva información que se vaya conociendo.

