

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE EVENTOS TROMBOTICOS TRAS LA VACUNACION FRENTE A COVID-19.

Fecha: 4 de junio de 2021 (versión 5)

- Los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de trombosis y trombocitopenia en pacientes con antecedente reciente (entre 3-21 días) de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus (AstraZeneca y Janssen).

- Se trata de una reacción adversa denominada Trombocitopenia Trombótica Inducida por Vacuna (en inglés, VITT)¹ que consiste en **casos graves de trombosis** (trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis venosa esplácnica, trombosis arteriales), **con frecuencia asociada a trombocitopenia**, en ocasiones con hemorragia, tras la administración de vacunas de vectores de adenovirus (Vacunas de AstraZeneca y Janssen)².

- Es una reacción adversa rara (frecuencia <1/10.000), que aparece en la mayoría de los casos a los 3- 21 días tras la vacunación. El riesgo parece mayor en personas más jóvenes: la mayoría de los casos han ocurrido en < 60 años y en mujeres (incidencias estimadas en nuestro medio de hasta 12 casos por millón en menores de 60 años, frente a 2 casos por millón en mayores de 60 años). Datos recientemente publicados en Reino Unido muestran una incidencia estimada tras la primera dosis de 18 casos por millón de habitantes en menores de 50 años y 10 casos por millón de habitantes en mayores de 50 años³. Tras la segunda dosis la incidencia en mayores de 50 años es de 1.4 casos por millón de habitantes. Dado el menor número de segundas dosis administradas a menores de 50 años y el escaso intervalo de tiempo transcurrido desde su administración, por ahora no se dispone de datos fiables en este estrato. Por lo conocido hasta ahora, este cuadro se desencadenaría por una respuesta inmunitaria frente a plaquetas.

-En personas que hayan presentado eventos trombóticos con trombocitopenia (VITT) tras la primera dosis de vacuna vectorizada de adenovirus, está contraindicada³ la administración de una siguiente dosis de vacuna vectorizada de adenovirus.

Por precaución, desaconsejamos la administración de una siguiente dosis de vacuna vectorizada de adenovirus en personas que hayan sufrido un cuadro altamente sospechoso, aunque no confirmado, de

¹ Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas del grupo de trabajo de expertos de FACME ad-hoc sobre el manejo de la trombosis venosa cerebral relacionada con la vacunación frente a COVID-19. Neurología 2021. <https://doi.org/doi:10.1016/j.nrl.2021.05.001>

² AEMPS (7/5/2021). 5º Informe de Farmacovigilancia sobre Vacunas COVID-19. <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/informe-farmacovigilancia-mayo-2021.pdf?x74586>

³ MHRA Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting (June 1st 2021). <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>

⁴EMA/AEMPS. Ficha técnica de Vaxzevria actualizada a 26 de mayo de 2021. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf

VITT: aparición de trombocitopenia documentada o de trombosis venosas graves en el periodo de 21 días tras la administración de la primera dosis.

Por las similitudes en la patogenia se desaconseja también la administración de estas vacunas en personas con antecedente de 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 estas vacunas en pacientes con factores de riesgo convencionales 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.

- 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 al Sistema Español de Farmacovigilancia correctamente. A continuación se detallan recomendaciones para el Diagnóstico, Algoritmo de manejo, Tratamiento, Documentación y notificación de casos.

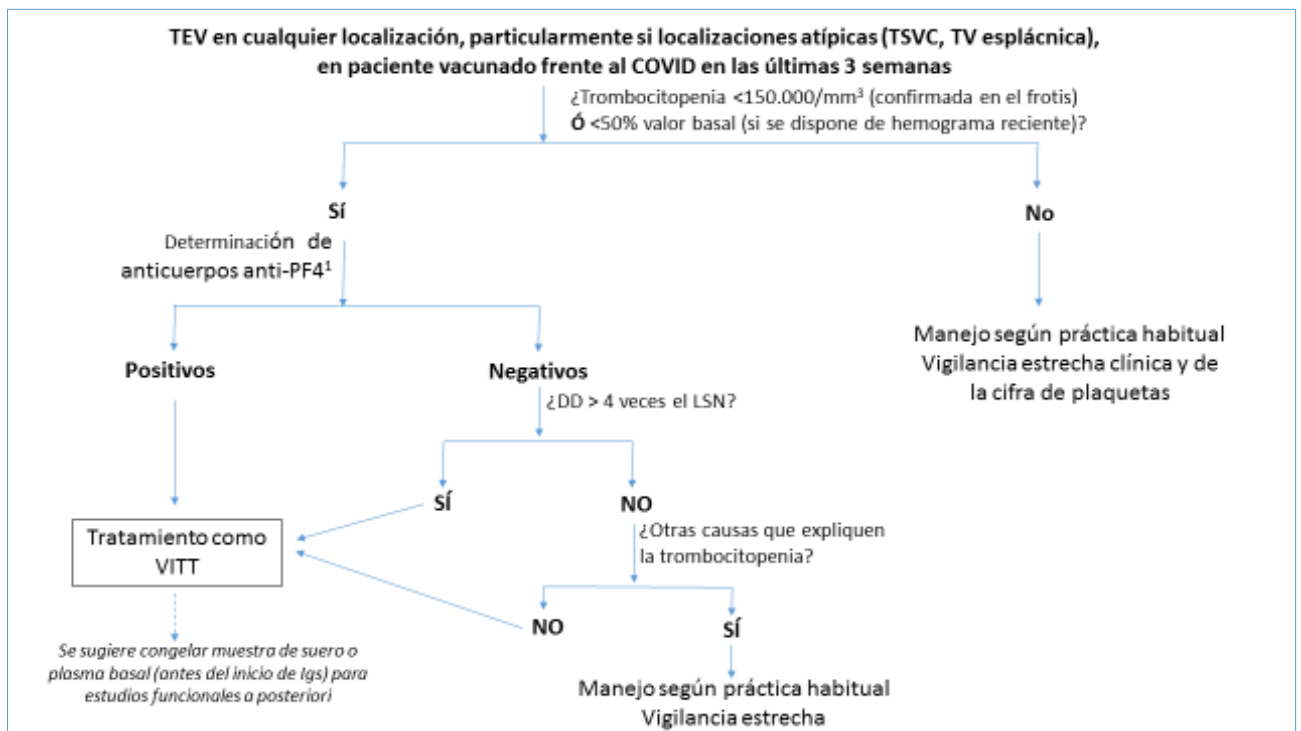
1. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA

Paciente con **antecedente reciente (entre 3-21 días) de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus (AstraZeneca y Janssen)** y que presenta signos y/o síntomas de sospecha de tromboembolismo:

Localización	Signos o síntomas	Prueba diagnóstica URGENTE
Trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC)	<p>CEFALEA caracterizada por:</p> <p>Inicio rápidamente progresivo o presentación súbita, localización unilateral estricta o bilateral, empeoramiento con el decúbito, interrupción del descanso nocturno, empeoramiento con Valsalva o ejercicio, resistencia al tratamiento sintomático, empeoramiento progresivo, y/o paciente que buscar asistencia médica repetida por este motivo.</p> <p>La cefalea puede acompañarse de:</p> <p><u>Síntomas de alarma:</u> Vómitos de repetición, crisis epilépticas, alteración del comportamiento, episodios confusionales, síntomas visuales persistentes, alteración de la marcha, pérdida de fuerza o sensibilidad.</p> <p><u>Signos de alarma:</u> edema de papila, hemiparesia, hemihipoestesia, alteración oculomotora, dismetría o ataxia, afasia o disartria, bajo nivel de consciencia.</p>	<p>Venografía por TC o</p> <p>Angio-RM</p> <p><u>Una TC o RM sin contraste normales no descartan una TSVC</u></p>
Trombosis venosa esplácnica	<p>DOLOR ABDOMINAL habitualmente de curso subagudo (también agudo), difuso y cólico, puede acompañarse de náuseas, vómitos y diarrea o fiebre. La exploración abdominal suele ser anodina, no suele haber peritonismo hasta la progresión con sufrimiento de tejidos /instauración del infarto.</p> <p>En la analítica, sin hallazgos específicos. Puede haber hemoconcentración por secuestro de líquido abdominal, por lo que la plaquetopenia puede estar</p>	<p>TC con contraste</p> <p>Angio-TC abdominal si hay sospecha.</p>

	ausente. No suele haber acidosis metabólica, leucocitosis, ni elevación de lactato, CK, amilasa u otros marcadores hasta la progresión con sufrimiento de tejidos /instauración del infarto. Si hay afectación portal o esplénica aparecerán signos de hipertensión portal y distensión abdominal.	
Trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP EEII)	TUMEFACCIÓN DOLOROSA de la extremidad (unilateral o bilateral)	Ecografía venosa de EEII
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	DISNEA, habitualmente de inicio súbito, DOLOR COSTAL de características pleuríticas, expectoración hemoptoica	Angio-TC de tórax

2. ALGORITMO DE MANEJO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE VITT (VACCINE-INDUCED IMMUNE THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIA)



¹ La determinación mediante ELISA resulta de mayor fiabilidad. En caso de anticuerpos anti-PF4 positivos por cualquier técnica, se sugiere congelar muestra de suero o plasma basal previo al inicio de Igs para estudios a posteriori sobre la capacidad de los anticuerpos del paciente de activar las plaquetas in vitro

Abreviaturas: VITT: Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia; TSVC: trombosis de seno venoso cerebral; TV: trombosis venosa; LSN: Límite superior de la normalidad; DD-Dímero D

NOTA: En la revisión periódica que se realiza junto con la AEMPS de los casos notificados, se observa que se han notificado más casos de **TSVC sin trombocitopenia** que los que cabría esperar para la población vacunada, incluso en el análisis estratificado por edades. En el momento actual se desconoce si se trata de otra entidad, si son casos en los que la trombocitopenia no se ha detectado de manera adecuada o en los que la cifra de plaquetas ha disminuido sin alcanzar el rango de trombocitopenia al partir de niveles basales de plaquetas elevados, de ahí que se recomiende la **vigilancia clínica estrecha y analítica diaria**.

3. TRATAMIENTO DE EVENTOS TROMBÓTICOS CON TROMBOCITOPENIA SOSPECHOSOS DE REACCION ADVERSA A LA VACUNA (VITT)

1. **Hospitalización** con vigilancia estrecha y monitorización de la cifra de plaquetas. Seguimiento por hematólogo con experiencia en trombocitopenia inducida por heparina.
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 esplácnica, 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. **Contraindicada la transfusión de plaquetas** salvo que exista sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.
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.
5. En caso de sangrado activo e hipofibrinogenemia, administrar concentrado de fibrinógeno para mantener niveles > 150 mg/dL.

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 <https://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.

Con el objetivo de notificar de la forma más completa posible el caso sospechoso, se recomienda adjuntar la siguiente información, siempre que esté disponible:

Datos del paciente:

- Fecha nacimiento En caso de no conocerla: edad _____
- Sexo: Mujer Hombre

Ingreso hospitalario: No, Si, fecha

Datos del medicamento:

- Vacuna:
 - Nombre; Dosis administradas; fecha de administración; lote.
 - Pfizer Moderna AstraZeneca Janssen
 - Fecha 1º dosis: Fecha 2º dosis
 - Antecedente de COVID-19:
 - No Si, En ese caso:
 - fecha de diagnóstico (realización de prueba diagnóstica): _____
 - Técnica diagnóstica: PCR Antígeno Serología
- Medicación concomitante al momento del diagnóstico de la trombosis: Anticonceptivos (especificar), anticoagulantes (especificar), antiagregante (especificar),

Acontecimiento adverso:

- Descripción, fecha inicio, fecha fin y desenlace.
- Observaciones adicionales:
 - Fecha de inicio de síntomas
 - Fecha de diagnóstico de la complicación trombótica
 - Localización de la trombosis
 - TSVC TV esplacnica Embolismo pulmonar TV MMII otra localización...
 - Método diagnóstico de imagen empleado
 - Angio TC Angio RNM TC RNM Ecografía-doppler Otra técnica_____
 - Cifras de plaquetas y dímero D (al diagnóstico y evolutivo, si se dispone). Cifras de plaquetas basales previas si disponibles.
 - Plaquetas: _____ x10³/µl, fecha _____
 - Plaquetas: _____ x10³/µl, fecha _____
 - Plaquetas: _____ x10³/µl, fecha _____
 - Plaquetas: _____ x10³/µl, fecha _____
 - D Dímero: _____ ng/ml fecha _____
 - D Dímero: _____ ng/ml fecha _____
 - Determinación de anticuerpos anti-PF4 y técnica empleada

- No realizado
- Si realizado, en ese caso:
 - Fecha
 - Técnica empleada/,marca comercial
 - Resultado: negativo positivo cuantificación_____
- Cualquier otra prueba relevante que se le haya realizado al paciente para descartar diagnósticos alternativos
- Antecedentes personales o familiares de interés: (considerados potencialmente relevantes para el evento) No / Si
 - Tromboembolismo venoso (Familiar/Personal) No / Si
 - Accidentes isquémicos: Infarto miocardio, Ictus, Otros... (Familiar/Personal) No / Si
 - Trombopenia (Familiar/Personal) No / Si
 - Otros: (p.ejm. migraña, oncológico) No / Si
- Tratamiento instaurado (anticoagulación, inmunoglobulinas, otros...); inicio, duración y posología
 - Anticoagulación No Si, en ese caso
 - Argatroban iv Fecha inicio
 - Bivalirudina iv Fecha inicio
 - Fondaparinux sc Fecha inicio
 - Rivaroxaban o Apixaban vo Fecha inicio
 - Heparina: bajo peso molecular heparina no fraccionada Fecha inicio
 - Acenocumarol Fecha inicio
 - Inmunoglobulinas No Si, en ese caso
 - Fecha 1º administración
 - Dosis: 1 gr/kg/día x 2 días 0,4 gr/kg/día x 5 días Otra posología
 - Transfusión de plaquetas: NO Si, en ese caso
 - Fecha/s:
 - Concentrado de plaquetas Unidades
 - Plaquetoféresis (unidades)
 - Fibrinógeno: No Si, en ese caso:
 - Fecha
 - Dosis
 - Plasmaféresis: NO Si, en ese caso
 - Fecha/s
 - Sustitución con: Albúmina Plasma

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 FARMACOLOGIA CLINICA (SEFC), 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.