

Consenso Colombiano para el diagnóstico y manejo de personas con sospecha de Trombocitopenia Trombotica Inmunitaria Inducida por Vacuna (TTIV)

Resumen

1. El 7 de abril de 2021, el Comité de Seguridad de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) emitió un comunicado luego de la revisión de los casos de trombosis asociados a trombocitopenia y, en algunos casos, hemorragia, en personas que recibieron Vaxzevria (anteriormente, la vacuna COVID-19 AstraZeneca) y concluyó que estos eventos deben incluirse como efectos secundarios muy raros de Vaxzevria.
2. El 20 de abril de 2021, el comité de seguridad de la EMA (PRAC) concluyó que se debe agregar una advertencia sobre “coágulos sanguíneos inusuales con plaquetas bajas en sangre” a la información del producto para la vacuna COVID-19 Janssen. El PRAC también concluyó que estos eventos deberían incluirse como efectos secundarios muy raros de la vacuna.
3. Estos casos de trombosis con trombocitopenia incluyeron eventos de trombosis venosa en sitios inusuales, tales como: trombosis del seno venoso cerebral y trombosis de venas esplácnicas, así como trombosis arterial. La mayoría de los casos notificados hasta ahora han ocurrido en mujeres menores de 60 años, en las 2 semanas siguientes a la primera dosis. Existe información limitada con la segunda dosis.
4. En cuanto al mecanismo, se cree que la vacuna puede desencadenar una respuesta inmune que conduce a un trastorno atípico similar a la trombocitopenia inducida por heparina, mediado por anticuerpos dirigidos contra el factor plaquetario 4 (FP4). En este momento, no es posible identificar factores de riesgo específicos.
5. Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de trombosis en sitios inusuales como del seno venoso cerebral, venas esplácnicas, trombosis arterial de múltiples localizaciones, o trombosis venosas usuales o tromboembolismo pulmonar asociados a trombocitopenia, con el fin de procurar un diagnóstico y tratamiento oportuno, de acuerdo con las recomendaciones presentadas en este documento.
6. Los profesionales de la salud deben informar a las personas que reciben la vacuna que deben buscar atención médica si presentan cualquiera de los siguientes síntomas:
 - ✓ Neurológicos: aparición repentina de dolores de cabeza intensos o persistentes que empeoran, visión borrosa, manifestaciones neurológicas focales o convulsiones
 - ✓ Dolor abdominal persistente, náusea, vómito
 - ✓ Disnea
 - ✓ Dolor precordial, taquicardia o arritmias
 - ✓ Edema, enrojecimiento en una extremidad; o palidez y frialdad en un miembro; dolor o limitación funcional.

- ✓ Hematomas en la piel (que no sean en el lugar de la vacunación) o petequias.
- 7. Se considera que, dado el momento actual de la pandemia, las repercusiones en morbilidad y mortalidad de la infección por SARS CoV2/COVID-19, los efectos positivos de la vacunación superan los riesgos y efectos negativos. Sin embargo, en virtud del principio de precaución se mantiene una vigilancia estrecha de la evidencia y se fortalecen los procesos de farmacovigilancia, identificación y manejo oportuno de casos.
- 8. Sin embargo, ante la evidencia reciente, respecto a que los casos posibles de trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna, ocurren en población joven, sin factores de riesgo, con una alta tasa de letalidad, en un contexto de gran incertidumbre respecto a la causalidad, mecanismos de enfermedad y tratamiento específico, es de vital importancia garantizar un cuidado centrado en las personas, informando con claridad y transparencia de manera individual los riesgos, así como las claves clínicas que deben hacer sospechar un fenómeno de trombosis.

Antecedentes

Vaxzevria contiene adenovirus de chimpancé que codifica para la glicoproteína S de SARS-CoV2 (ChAdOx1-S). Es una vacuna muy efectiva en prevenir la COVID-19, que a su vez se asocia a trombosis. Desde el punto de vista de la seguridad de la vacuna en la vida real, se han notificado inicialmente casos de eventos tromboembólicos venosos de tipo usual tras la administración de la vacuna Vaxzevria en varios países miembros del Espacio Económico Europeo (EEE), lo cual motivó la suspensión de la vacuna en algunos de ellos. Posteriormente, se reportan casos inusuales de trombosis venosa, asociados a trombocitopenia y en algunas circunstancias sangrado, condición que se ha denominado Trombocitopenia Trombótica Inmunitaria Inducida por Vacuna (VITIT, por su sigla en inglés), de acuerdo a las últimas recomendaciones de Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH))¹. La mayoría de los casos ocurren en personas menores de 60 años de edad, y entre 60 y 90% son mujeres. Las manifestaciones clínicas son graves, e incluyen trombosis venosas cerebrales, trombosis venosas esplácnicas, trombosis arteriales, y otras manifestaciones trombóticas. La letalidad se reporta en el rango de 23 a 44%.

La secuencia de eventos relacionados con esta alerta de seguridad es la siguiente:

- ✓ El 7 de marzo de 2021, la Autoridad Nacional Competente de Austria suspendió el uso de un lote de la vacuna Vaxzevria (número de lote ABV5300) como medida de precaución después de los informes de muerte de una mujer joven (embolismo pulmonar) y tres reacciones trombóticas graves tras administrar esta vacuna².
- ✓ El 11 de marzo, la Autoridad Sanitaria Danesa detuvo su campaña de vacunación con la vacuna Vaxzevria. Esto se decidió como medida cautelar mientras se realizaba una investigación completa de los casos tromboembólicos reportados tras la

¹ file:///C:/Users/nyomayusa/Downloads/ISTH%20VITT%20Guidance%202.pdf

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-viewsuggests-no-specific-issue-batch-used-austria>.

administración de la vacuna Vaxzevria. Adicionalmente suspendieron vacunación en Islandia, Austria, Estonia, Lituania, Luxemburgo, Italia y Letonia³.

- ✓ El 13 de marzo de 2021, Noruega emitió una alerta rápida después de tres casos sugestivos de trombocitopenia inmunitaria junto con trombosis de los senos venosos en individuos jóvenes (entre 30 y 49 años) dentro de los 7 a 10 días posterior a la vacunación⁴.
- ✓ El 15 de marzo, el Instituto Paul Ehrlich (Alemania) emitió un comunicado sobre los casos específicamente señalados de trombocitopenia y trombosis de senos venosos cerebrales. Recibieron informes de casos de eventos tromboticos con trombocitopenia concomitante en seis mujeres entre 20 y 49 años. Las seis mujeres desarrollaron trombosis de senos venosos, y dos de ellas murieron. Un primer análisis observado versus esperado concluyó que se han reportado más casos de trombosis de senos venosos de los que cabría esperar por probabilidad estadística⁵.
- ✓ Entre el 12 y 18 de marzo, Francia notificó 9 casos de trombosis venosas (cerebrales, digestivas), asociadas a trombocitopenia, que se presentaron 8,5 días después de la vacunación en 7 pacientes < 55 años y 2 pacientes > 55 años.
- ✓ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) investigó 25 casos de trombosis poco comunes después de aproximadamente 20 millones de inyecciones de Vaxzevria administradas. Concluyó el 18 de marzo que los beneficios de la vacuna superan sus posibles riesgos, y manifestó que no se podía descartar un vínculo definitivo de la vacuna con estos eventos⁶.
- ✓ Hasta el 22 de marzo, la EMA anunció que en los países EEE se habían registrado 62 casos entre 9,2 millones de personas que recibieron una dosis de la vacuna Vaxzevria, es decir un riesgo menor a 1 en 100.000 de trombosis en senos venosos cerebrales en población menor de 60 años. La mayor frecuencia de los casos se encuentra entre los 35 y 45 años. Por su lado el Instituto Paul Ehrlich calculó el riesgo de eventos adversos en 1 por cada 100.000⁷.
- ✓ Hasta el 29 de marzo, Alemania había notificado 31 casos de trombosis de los senos venosos cerebrales y nueve muertes de los 2,7 millones de personas vacunadas; aproximadamente el 90 % que recibieron la vacuna eran < 60 años. El Reino Unido había notificado 30 casos con coágulos relacionados con recuentos bajos de plaquetas y siete muertes de los 18 millones de personas vacunadas.
- ✓ Hasta el 31 de marzo de 2021, el análisis realizado por la EMA de algunos casos no ha identificado ningún factor de riesgo específico, como la edad, el sexo o un historial médico previo de trastornos de la coagulación, para estos eventos muy raros. No se

³<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>

⁴ <https://covid19-vaccine-report.ecdc.europa.eu/> [demographic breakdown, updated weekly]

⁵ <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210315-pei-informs-temporary-suspension-vaccination-astra-zeneca.html>

⁶<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-vaccine-astrazeneca-risque-de-thrombocytopenie-et-de-troubles-de-la-coagulation>

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>

ha probado un vínculo causal con la vacuna, pero es posible y se continúan los análisis⁸

- ✓ El 7 de abril de 2021, el Comité de Seguridad de la EMA emite un comunicado en su página oficial, donde informa que ha revisado los casos de trombosis en combinación con trombocitopenia y hemorragia, en personas que recibieron Vaxzevria (anteriormente, la vacuna COVID-19 AstraZeneca) y ha concluido que estos eventos deben incluirse como efectos secundarios muy raros de Vaxzevria⁹
- ✓ El 8 de abril de 2021 se publica el informe oficial de EMA (EMA/205598/2021) relacionado con la evaluación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), **concluyendo que puede haber riesgo de episodios trombóticos raros acompañados de trombocitopenia tras la administración de Vaxzevria (anteriormente Vacuna COVID-19 AstraZeneca) lo cual debe reflejarse en la información del producto, mientras se recopilan más pruebas.**
- ✓ Los datos que sustentan el análisis son¹⁰:
 - Gravedad: 258 casos graves, 45 mortales.
 - Evidencia: 269 casos en EudraVigilance para la SMQ (Signal assessment report on embolic and thrombotic events).
 - Exposición: La UE / EEE y el Reino Unido reportan en conjunto para el 14 de marzo de 2021, cerca de 20 millones de primeras dosis administradas.
 - Validación: Una búsqueda realizada en EudraVigilance el 11 de marzo de 2021 para casos de "Eventos embólicos y trombóticos" (SMQ) arrojó 269 casos, la mayoría del Reino Unido (224 casos). La púrpura trombocitopénica trombótica no fue reportada como tal en ninguno de los casos. Se recuperaron dos casos adicionales bajo el MedDRA PT registrados como "Coagulopatía", ambos del Reino Unido, pero fueron excluidos de la revisión debido a la información limitada.
 - La mayoría (60%) de los casos ocurrieron en pacientes mujeres.
 - La mediana de edad fue de 70 años.
 - Cuarenta y cinco (45) casos tuvo un desenlace fatal.
 - Treinta (30) casos se originaron en el EEE: Alemania (6), Suecia (5), Austria (5), Irlanda (2), Francia (2), Dinamarca, Noruega, Italia, Finlandia, Croacia, Letonia, Chipre, Estonia, Grecia, República Checa (1 cada).
 - De estos, 19 eran mujeres, 11 hombres; 8/30 fueron informes de consumidores. El tiempo de aparición varió de 0 a 16 días.
 - Se informaron eventos trombóticos en 10 casos, p. Ej. trombosis venosa profunda, vena hepática, vena mesentérica, vena porta, trombosis de la arteria carótida, trombosis arterial periférica, trombosis del seno venoso cerebral. Otros eventos informados incluyeron embolia pulmonar (8), trombocitopenia (6), coagulación intravascular diseminada (4), trombosis

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazeneca-covid-19-vaccine-review-very-rare-cases-unusual-blood-clots-continues>

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

¹⁰ Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines) EMA/205598/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf

venosa profunda (4), trombosis de la vena hepática (2). En 14 casos, los vacunados tenían factores de riesgo de eventos tromboembólicos, tales como hipertensión, tiroiditis, obesidad o hepatitis B crónica. Catorce (14) casos han limitado información.

- Siete (7) casos tuvieron un desenlace fatal, con una edad entre 24 y 60 años; diseminado, en 3 de ellos se produjo coagulación intravascular.
- Aunque un análisis de lo observado a lo esperado realizado el 8 de marzo de 2021 no identificó un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos tras la administración de la vacuna, el PRAC ratifica que se necesita más investigación ya que estos casos llevaron a suspensiones locales de lotes específicos o el uso de la vacuna en sí. **Además, la tromboembolia venosa es un riesgo potencial importante en el PGR de la vacuna COVID-19 recientemente aprobada Janssen, otra vacuna de adenovirus, debido a un desequilibrio numérico de casos notificados en ensayos clínicos.**
- **Recomendación propuesta** Tras la suspensión de un lote (número ABV5300) de la vacuna COVID-19 AstraZeneca y la pausa de la campaña de vacunación con la vacuna COVID-19 AstraZeneca en Dinamarca y algunas otros Estados miembros, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) ha sido solicitado para emitir un Informe de seguridad mensual de eventos embólicos y trombóticos (SMQ Broad).

El TAC revisó los casos de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, reportando que no se identifica ningún patrón específico o agrupación de factores de riesgo. Sin embargo, con base en la evolución de los eventos, se recomienda establecer sistemas de vigilancia y seguimiento activo en las condiciones de mayor preocupación, incluida la coagulación extravascular diseminada, ictus hemorrágico, trombosis del seno venoso cerebral y trombosis con trombocitopenia.

PRAC, realizó un análisis exploratorio de eventos tromboembólicos basado en datos disponibles en EudraVigilance (EV) hasta el 12 de marzo de 2021. EMA proporcionó una evaluación de eventos embólicos y trombóticos para la vacuna COVID-19 de AstraZeneca, incluido un análisis de lo observado a lo esperado (DL 12 de marzo de 2021). Evidenciando que se documenta una menor proporción de eventos tromboembólicos graves en general para la vacuna COVID-19 AstraZeneca en comparación con las otras vacunas COVID-19. Sin embargo, se observó una mayor tasa de mortalidad.

El análisis observado vs esperado para la vacuna COVID-19 AstraZeneca para eventos que incluyen coagulación intravascular diseminada, trombosis del seno venoso cerebral y el accidente cerebrovascular hemorrágico mostraron un incremento notorio en los grupos de edad más jóvenes, específicamente los de 18 a 54 años. Sin embargo, existen limitaciones que deben tenerse en cuenta, enfocadas en: los criterios diagnósticos y equivalencias en los códigos entre los perfiles de casos esperados y observados, sub-notificación cuando el número observado de casos se calcula a partir de sistemas de notificación espontánea como EV; demoras posibles por las particularidades de una vacunación masiva, las poblaciones

expuestas a las diferentes vacunas COVID-19 pueden variar en general y entre Estados miembros.

PRAC hizo revisión general de los casos reportados por Eudravigilanca, identificando 202 casos graves de los cuales el 22% fueron fatales. La mayoría de los casos (122) eran mujeres. En este informe, el PRAC revisó más específicamente los casos de coagulación intravascular diseminada (DIC) y trombosis del seno venoso cerebral (TSV). Se hicieron varias observaciones:

- Un patrón cronológico, evidenciando una primera reacción a la vacuna en los primeros días después de la vacunación. Este episodio suele durar 2 o 3 días y sigue a un intervalo asintomático, posterior a los cual presentan un período de deterioro rápido entre el día 6 al 12 después de la vacunación.
- Una mayor frecuencia en mujeres. Esto puede deberse a una mayor proporción de mujeres vacunadas o un mayor riesgo de episodios trombóticos en esta población
- Las personas afectadas son principalmente jóvenes, esto podría reflejar la población actualmente vacunada en muchos países, aunque muchos de los eventos en la población mayor se informan en el Reino Unido.
- La identificación de más casos en la población más joven podría reflejar un mayor riesgo en esta población. Eventualmente, también podría reflejar el hecho de que los eventos trombóticos son menos esperados en esta población, por lo cual esos casos podrían generar más atención.
- La trombocitopenia está documentada en la mayoría de los casos de eventos trombóticos. La trombocitopenia es a menudo severo y muy probablemente periférica.
- La asociación de trombosis cerebral y la trombocitopenia es inusual y el mecanismo fisiopatológico de estas trombosis puede diferir de los accidentes cerebrovasculares isquémicos clásicos.
- La revisión de los casos no permitió identificar claramente los factores de riesgo además de los ya mencionados. (es decir, potencialmente edad y sexo). Tampoco fue posible identificar los pródromos, sin embargo, es característico los signos neurológicos y nuevos síntomas unos días después de la vacunación.
- Finalmente, esos casos no permitieron documentar una posible asociación con la infección por COVID-19. Sin embargo, cuando los resultados de las pruebas estuvieron disponibles, fueron negativos.
- El PRAC concluyó que puede haber riesgo de episodios trombóticos raros acompañados de trombocitopenia tras la administración de Vaxzevria (anteriormente Vacuna COVID-19 AstraZeneca) el cual debe reflejarse en la información del producto, mientras se recopilan más pruebas.

Posteriormente, EMA proporcionó una actualización de la evaluación de eventos embólicos y trombóticos para Vaxzevria (COVID-19, incluido un análisis de lo observado a esperado (DL 23 de marzo de 2021, casos válidos recibido el 22 de marzo de 2021 o antes a las 23:59). Al 22 de marzo de 2021 había 1422 casos en Eudravigilance (EV) a nivel de la SMQ 'Embolie y eventos trombóticos', con las siguientes características:

- La mayoría de los casos (1292 [90,9%]) fueron graves y 132 (9,3%) mortales.
- La mediana de edad fue de 61 años y el 57% eran mujeres.

- La trombocitopenia fue comprobada en al menos 57 casos, 19 de que fueron fatales. La proporción de mujeres a hombres fue 43/14, y la mediana de edad fue de 46 años (rango: 19-73, faltan 2).
- Esta nueva búsqueda identificó significativamente más casos de TSV, de los 18 casos en la búsqueda anterior (16 de marzo de 2021) a 62 casos en esta actualización (22 de marzo de 2021). Se desconoce si este aumento se debe a un aumento de notificación o un aumento de ocurrencia. La mayoría de los casos de TSV se originaron en países de los Estados de la Unión Europea (44 [71%]).
 - Mediana de la edad era de 42 años con una relación mujer / hombre de 49/12.
 - Uno o más factores de riesgo para eventos trombóticos se identificaron en 20 casos (32,3%), incluyendo anticonceptivos orales (9), hipertensión (5), obesidad (4), trasplante (2), terapia hormonal sustitutiva (1), fibrilación auricular (1), accidente cerebrovascular (1), hipercolesterolemia (1), puerperio (1), diabetes (1), comunicación interventricular (1), neoplasia (1).
 - En 4 casos (6,5%) los vacunados tenían enfermedades autoinmunes subyacentes: tiroiditis auto inmunitaria (1), psoriasis (1), colangitis esclerosante primaria (1), hepatitis autoinmune (1), enfermedad inflamatoria intestinal (1). Estos incluyeron 2 casos en los que el vacunado tenía factores de riesgo tanto trombóticos como autoinmunes.
 - Se dispuso de información sobre la prueba de COVID-19 en 17 casos: 6 casos informaron una prueba de PCR negativa, 1 caso una prueba de diagnóstico rápido negativa, 9 casos una prueba no especificada negativa, 1 vacunado tuvo positiva la prueba de anticuerpos contra el SARS-CoV2
 - La mediana del tiempo de aparición fue de 9 días.
 - Catorce (14) casos tuvieron un desenlace fatal (22,6%).
 - La trombocitopenia se informó conjuntamente o se determinó en la narrativa en al menos 33 (53,2%) casos, 12 de los cuales tuvieron un desenlace fatal (36,4%)
 - Los eventos hemorrágicos, predominantemente en el cerebro, fueron reportado en 23 casos.
- El número de casos que notificaron "coagulación intravascular diseminada" (CID) se ha mantenido estable desde la discusión anterior en el PRAC.
- Hubo 24 casos de trombosis esplácnicas, 7 de los cuales fueron revisados previamente por PRAC.
 - La mediana de edad fue de 47 años (rango: 26-82), con una relación mujer / hombre de 18/6.
 - El predominio en mujeres jóvenes es inusual para las trombosis esplácnicas fuera del escenario de la COVID-19. Además, no se identificaron factores de riesgo (cirrosis y enfermedad hepática crónica, trastornos mieloproliferativos, etc.). Un paciente tenía antecedentes de trombocitopenia esencial, un factor de riesgo para trombosis.
 - Cuatro (4) casos fueron fatales. Se observó trombocitopenia en 9 casos, TSV en 3.
 - En total, 20 casos fueron considerados sugestivo de trombosis de la vena porta, lo que significa que los eventos trombóticos puramente arteriales fueron una minoría.
 - El tiempo de aparición osciló entre 0 y 32 días, con una mediana de 9 días.

Los análisis actualizados de casos observados a esperados confirmaron hallazgos previos, con un mayor número de casos observados de TSV de los esperados en Europa, especialmente en los grupos de edad más jóvenes. El número observado de casos de EV que experimentaron un evento de TSV dentro de los 14 días (n = 34) es superior a lo esperado según las tasas de referencia. La diferencia entre los casos observados y esperados es mayor en los grupos de edad más jóvenes, específicamente en los de 18 a 59 años. Restringir el análisis a casos de TSV con trombocitopenia y sin trombocitopenia reveló una imagen similar. Ver tabla 1. Para la CID y los eventos embólicos y trombóticos en general, el número total de casos observado es menor que lo esperado; sin embargo, es mayor en los grupos de edad más jóvenes.

El PRAC reconoce ciertas limitaciones del análisis que incluyen la comparabilidad entre las fuentes de datos utilizadas para calcular el número de casos esperados y observados, la representatividad de las dos bases de datos utilizadas para las tasas de incidencia de fondo, la subestimación o sobreestimación de casos observados según el sistema de vigilancia de eventos asociados a vacunación. Se eligió un período de seguimiento de 14 días porque la vacunación con Vaxzevria comenzó el 8 de febrero en Europa, por lo cual el análisis debe repetirse utilizando un período de riesgo más largo (por ejemplo, 42 días) cuando lo permita la dinámica de las campañas de vacunación. Sin embargo, estos datos apoyan firmemente la señal de precaución y deben realizarse más estudios prolongando el tiempo de observación del riesgo, optimizando las fuentes de datos, incrementando análisis de sensibilidad, entre otros.

Tabla 1. Análisis de casos observados a esperados de TSV con y sin trombocitopenia en Europa

| | CVST | CVST with thrombocytopenia | CVST without thrombocytopenia |
|-----------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Age group | OE 14d with 95% c.i. | OE 14d with 95% c.i. | OE 14d with 95% c.i. |
| 18-29 | 33.61 (10.83 - 78.44) | 6.72 (0.09 - 37.40) | 26.89 (7.23 - 68.84) |
| 30-49 | 9.38 (5.46 - 15.02) | 6.07 (3.03 - 10.86) | 3.31 (1.21 - 7.20) |
| 50-59 | 14.55 (7.26 - 26.04) | 6.62 (2.13 - 15.44) | 7.94 (2.90 - 17.28) |
| 60-69 | 1.11 (0.01 - 6.16) | 1.11 (0.01 - 6.16) | 0.00 (0.00 - 4.06) |
| 70-79 | 0.00 (0.00 - 6.89) | 0.00 (0.00 - 6.89) | 0.00 (0.00 - 6.89) |
| 80+ | 0.00 (0.00 - 14.83) | 0.00 (0.00 - 14.83) | 0.00 (0.00 - 14.83) |

Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines)

Finalmente, la revisión y análisis basada en datos de los sistemas de vigilancia, EudraVigilance, con evaluación de casos individuales y observados a esperados, así como aportes del AHEG (Científica Advisory Group/Ad Hoc Expert Group) y la evidencia de la literatura disponible apuntaron a que existen señales suficientes para considerar que los episodios de embolia y eventos tromboembólicos, trombosis del seno venoso cerebral y trombosis de la vena esplácnica, con o sin trombocitopenia, que se presenta principalmente en mujeres menores de 55 años y con un tiempo de aparición dentro de 2 semanas después de la vacunación, podrían estar asociados al biológico

Se considera, de acuerdo con el AHEG, que una trombocitopenia inducida por heparina atípica (aHIT) es el desorden más plausible dadas las similitudes observadas tanto en el perfil serológico y presentación clínica de los pacientes afectados.

Se considera extremadamente probable que el síndrome, que se asemeja a la aHIT, se refiere a un auto anticuerpo severo contra PF4 con alta afinidad de unión. Se planteó la hipótesis de que el propio anticuerpo está cambiando la estructura del PF4, similar a lo que se ha mostrado para aHIT. Se observó que los títulos altos de anticuerpos anti-PF4 fueron observados en todos los pacientes con estudios serológicos, lo que sustenta esta hipótesis.

Greinacher y col.¹¹ sugiere nombrar este trastorno como trombocitopenia inmunitaria protrombótica inducido por la vacuna (VIPIT) y, en base a esto, un algoritmo fue propuesto por la Sociedad Alemana para la Investigación de la Trombosis y la Hemostasia (GTH)¹². Adicionalmente, la mesa de asesoramiento científico en COVID-19 de Ontario¹³ y la Sociedad Británica de Hematología publicó una guía para el síndrome de trombosis y trombocitopenia después de la vacunación contra el coronavirus, incluida una clasificación de casos¹⁴. Sin embargo, no hay un consenso respecto a la definición de caso, dado que no se han definido todas las presentaciones específicas de los eventos tromboembólicos. Se recomienda entonces que la definición no debe limitarse a aquellos casos de TSV con trombocitopenia, y podría ser ampliado para incluir todos los eventos trombóticos.

Respecto a Causalidad, el AHEG estuvo de acuerdo en que es probable que haya varias entidades clínicas que expliquen la incidencia de trombocitopenia, complicaciones trombóticas y / o una combinación de estos dos. Hubo un consenso general entre los expertos de que existe una fuerte relación entre estos eventos y la vacunación con Vaxzevria. Utilizando los criterios de Bradford-Hill¹⁵, hay varios argumentos para apoyar que una relación causal entre la vacunación con Vaxzevria y los acontecimientos adversos es al menos una posibilidad razonable:

- **Plausibilidad:** se describe una fisiopatología inmunológica (anticuerpo independiente de activación plaquetaria mediada por heparina a través de los receptores plaquetarios Fc gamma RIIA) que parece ser asociado temporalmente con

¹¹ Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. :1-8.

¹² GTH. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of March 22, 2021. 2021;(45).

¹³ Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine - Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID - 19 Vaccination. 2021:1-7. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipitfollowing-astrazeneca-covid-19-vaccination/>

¹⁴ Guidance Produced from the Expert Haematology Panel (EHP) Focussed on Syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia Occurring after Coronavirus Vaccination Updated Guidance on Management. <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-from-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-syndrome-of-thrombosis-and-thrombocytopenia-occurring-after-coronavirus-vaccination/>. A

¹⁵ Hill AB. The environment and disease: ¿association or causation? J R Soc Med. 2015;108(1):32-37. doi:10.1177/0141076814562718

una tecnología de vacuna única. Los números muy bajos explican por qué esta señal nunca podría detectarse en un ensayo clínico.

- **Coherencia:** ha habido una coherencia de entidades clínicas (por ejemplo, TSV, que se produce junto con trombocitopenia o trombosis de la vena esplácnica en una población femenina joven sin factores de riesgo) y hallazgos de laboratorio en todos los casos y en varios países.
- **Temporalidad:** la mediana del tiempo de aparición fue de 9 días para eventos tromboembólicos con casos de trombocitopenia, TSV y trombosis de la vena esplácnica después de la primera dosis de Vaxzevria (Eudravigilance, DL 23/03/2021).
- **Especificidad:** conjunto de características clínicas y de laboratorio que se observan muy raramente en la práctica.
- **Cambio en el factor de riesgo:** Reconocimiento de casos raros en múltiples países asociados con el aumento del número de vacunaciones en los grupos de edad más jóvenes. No identificado hasta ahora con otras tecnologías de vacunas.
- **Analogía:** un trastorno similar a la trombocitopenia inducida por heparina atípica (aHIT) fue considerado por el AHEG, la hipótesis más plausible dadas las similitudes observadas tanto en el análisis serológico y la presentación clínica de los pacientes afectados.

Hasta ahora, los casos notificados se produjeron después de la administración de la primera dosis de Vaxzevria. La experiencia de la exposición a la segunda dosis todavía es limitada. Según la Sociedad Británica de Hematología, aquellos afectados por, o bajo investigación por esta complicación, no deben recibir su segunda vacuna hasta que la condición no esté clara. Otros expertos afirmaron que una segunda dosis de otra vacuna COVID19 puede ser segura.

- ✓ El 13 de abril del 2021 los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados recomendaron suspender de manera transitoria el uso de la vacuna de Janssen en tanto se revisan seis casos de trombosis reportados en los Estados Unidos. Hasta el 12 de abril se habían administrado más de 6,8 millones de dosis de la vacuna Johnson & Johnson (Janssen) en los EE. UU. Se han notificado seis casos con trombosis del seno venoso cerebral (CVST) en combinación con trombocitopenia, los cuales ocurrieron entre mujeres de entre 18 y 48 años, y los síntomas se presentaron de 6 a 13 días después de la vacunación. Janssen ha anunciado su decisión de retrasar de forma proactiva el lanzamiento de la vacuna en la Unión Europea mientras continúan las investigaciones. La EMA y la FDA están trabajando en estrecha colaboración junto con otros reguladores internacionales para emitir una postura respecto a la seguridad de las vacunas. En su reunión del 20 de abril de 2021, el comité de seguridad de la EMA (PRAC) concluyó que se debe agregar una advertencia sobre coágulos sanguíneos inusuales con plaquetas bajas en sangre a la información del producto para la vacuna COVID-19 Janssen. El PRAC también concluyó que estos eventos deberían incluirse como efectos secundarios muy raros de la vacuna. Para llegar a su conclusión, el Comité tomó en consideración todas las pruebas disponibles actualmente, incluidos ocho

informes de los Estados Unidos de casos graves de coágulos sanguíneos inusuales asociados con niveles bajos de plaquetas en la sangre, uno de los cuales tuvo un desenlace fatal. Al 13 de abril de 2021, más de 7 millones de personas habían recibido la vacuna de Janssen en los Estados Unidos. Todos los casos ocurrieron en personas menores de 60 años dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación, la mayoría en mujeres. Según la evidencia actualmente disponible, no se han confirmado factores de riesgo específicos. Los coágulos de sangre se produjeron principalmente en sitios inusuales, generando trombosis del seno venoso cerebral y trombosis de la vena esplácnica, así como en las arterias, junto con niveles bajos de plaquetas en sangre y a veces, sangrado. Los casos revisados fueron muy similares a los casos que ocurrieron con la vacuna COVID-19 desarrollada por AstraZeneca, Vaxzevria. **Recomienda que los “profesionales de la salud y las personas que recibirán la vacuna deben ser conscientes de la posibilidad de que ocurran casos muy raros de coágulos sanguíneos combinados con niveles bajos de plaquetas en la sangre dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación”.** Sin embargo, la COVID-19 está asociado con un riesgo de hospitalización y muerte. La combinación informada de coágulos sanguíneos y plaquetas bajas en sangre es muy rara, y los beneficios generales de la vacuna COVID-19 Vaccine Janssen en la prevención de COVID-19 superan los riesgos de efectos secundarios. La evaluación científica de la EMA respalda el uso seguro y eficaz de las vacunas COVID-19¹⁶.

- ✓ Se enfatiza la importancia de un tratamiento médico especializado inmediato. Al reconocer los signos de coágulos sanguíneos y plaquetas bajas en sangre y tratarlos temprano, los profesionales de la salud pueden ayudar a los afectados en su recuperación y evitar complicaciones. La trombosis en combinación con trombocitopenia requiere un tratamiento clínico especializado. Los profesionales de la salud deben consultar la orientación aplicable y / o consultar a especialistas (por ejemplo, hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta afección.

Fisiopatología

El cuadro clínico de los pacientes con trombocitopenia trombótica de moderada a grave asociado a complicaciones en sitios inusuales, que comienzan aproximadamente una semana después de la vacunación contra el SARS-CoV2 sugieren un trastorno clínicamente parecido a la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

La HIT es un trastorno iatrogénico protrombótico bien conocido causado por anticuerpos de inmunoglobulina G que se dirigen a complejos multimoleculares PF4 –heparina, que activan las plaquetas a través de los receptores FcγIIa (FcγRIIa). Estos anticuerpos reconocen complejos multimoleculares entre PF4 (catiónico) y heparina (aniónico). El resultado final de estos cambios es una profunda tendencia trombótica. La trombosis ocurre entre un tercio y la mitad de los pacientes con TIH y pueden ser venosos, arteriales o microvasculares. Tasas

¹⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

de amputación son de ~ 1% a 3%, y las tasas de muerte asociadas con TIH son de ~ 5% a 10%¹⁷. Aunque eventos tromboticos venosos comunes (trombosis venosa profunda de miembros inferiores [TVP], TVP de miembros superiores asociada a catéter, embolia pulmonar) se observan con mayor frecuencia, pueden ocurrir trombos venosos inusuales, tales como como trombosis del seno venoso cerebral (que se presenta como infarto cerebral hemorrágico) y trombosis venosa esplácnica (trombosis de la vena mesentérica que se presenta como infarto intestinal con sangrado; trombosis de la vena suprarrenal que se presenta como hemorragia suprarrenal). Trombosis de arterias grandes en HIT afecta la distribución de las arterias (arteria de la extremidad > accidente cerebrovascular > infarto de miocardio). La trombosis microvascular puede estar asociada con coagulación intravascular diseminada (CID) grave asociada a TIH¹⁸

El antígeno TIH se encuentra en el factor plaquetario 4 (PF4), una quimiocina contenida en los gránulos α de las plaquetas. El PF4 no es inmunogénico en su forma primaria. Se necesitan cambios conformacionales de PF4 para exponer un neoepítipo, que es el antígeno TIH. Estos cambios ocurren por la formación de complejos entre PF4 y heparina. El tamaño y la carga de los complejos juegan un papel central en patogenicidad. Estos dos parámetros dependen de las cantidades relativas de PF4 y heparina. La inmunogenicidad de una alta relación PF4 / heparina también explica la alta incidencia de TIH en pacientes con altas cantidades de PF4 circulante (p. ej., cirugía ortopédica y vascular) y dosis profilácticas de heparina no fraccionada¹⁹

El efecto adverso del fármaco conocido como trombocitopenia inducida por heparina, supone que el factor plaquetario 4 (PF4) que se libera de los gránulos α de plaquetas se une a polianiones como heparina y sufre un cambio conformacional. Esto da como resultado un complejo inmunogénico PF4-polianión (heparina). Después de la activación, los linfocitos B (probablemente células B de la zona marginal) generan anti-PF4 IgG, los cuales se unen a complejos PF4- heparina, formando inmunocomplejos. Las partes Fc de la IgG se unen a los receptores Fc γ RIIa de las plaquetas, lo que da como resultado la agrupación de receptores Fc γ y la consiguiente activación y agregación plaquetarias fuertes. Este consumo de plaquetas intravascular provoca una disminución en el recuento de plaquetas y la producción de micro partículas derivadas de plaquetas que aceleran la generación de trombina. Además, los anticuerpos TIH activan los monocitos (mediante el Fc γ RI) y directa o indirectamente las células endoteliales, induciendo expresión adicional del factor tisular. El aumento resultante en la generación de trombina conduce a un mayor riesgo de trombosis, lo que proporciona una justificación para el tratamiento que reduce la generación de trombina²⁰.

Existen otros escenarios en los que se ha invocado un desencadenante aparente sin la presencia heparina, lo que se ha denominado TIH espontánea o autoinmune, la cual se

¹⁷ Cuker et al, 2018. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27; 2(22): 3360–3392

¹⁸ Greinacher A. *N Engl J Med.* 2015 16 de julio; 373 (3): 252-61. doi: 10.1056 / NEJMcp1411910. PMID: 26176382).

¹⁹ Marchetti et al, 2021. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review of New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J. Clin. Med.* 2021,10, 683.

²⁰ Greinacher, 2015. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015; 373:252-61.

asemeja mucho a la trombocitopenia inducida por heparina tanto por sus características clínicas como serológicas. Se han identificado algunos desencadenantes asociados tales como: fármacos polianiónicos (por ejemplo, polisulfato de pentosano, agente antiangiogénico PI-88, Condroitín sulfato hipersulfatado, ADN y ARN (incluidos aptámeros basados en ADN / ARN), polifosfatos, infecciones (virales, bacterianas) o cirugía de reemplazo de rodilla²¹.

Además de la heparina, otros polianiones, como el condroitín sulfato hipersulfatado, el ADN y el ARN (incluidos, Aptámeros basados en ADN / ARN), polifosfatos y componentes de la pared bacteriana (por ejemplo, lípido A), se han demostrado que inducen los cambios conformacionales en PF4 necesarios para exponer el (los) antígeno (s) TIH. De hecho, un gran estudio de población mostró una estrecha correlación entre la infección periodontal crónica y la presencia de anticuerpos anti-PF4 / H en una población general (no expuesta a heparina). Además, la unión de altas concentraciones de PF4 a las plaquetas también puede inducir la exposición de antígenos TIH en la ausencia de polianiones añadidos. En este caso, los polianiones en la superficie de las plaquetas probablemente aumentan la proximidad cercana de PF4. Para el fenómeno de aHIT, esto muestra claramente que los antígenos pueden ser expuestos por factores distintos a la heparina²².

Sin embargo, estas propiedades de activación de plaquetas "independientes de la heparina" no son exclusivas de la TIH espontánea, también se encuentran en el suero de una minoría de pacientes típicos con TIH asociados a heparina. Además, los pacientes que muestran este perfil de reactividad in vitro tienen más probabilidades de tener TIH inusual. Síndromes como TIH de inicio retardado, TIH persistente, TIH asociado a fondaparinux e inducido por exposición a "bolos" de heparina. Estos pacientes a menudo muestran características clínicas inusuales y trombocitopenia grave que puede persistir durante semanas, a menudo acompañada de CID y trombosis microvascular.

Trombocitopenia Trombotica Inmunitaria Inducida por Vacuna (TTIV)

Las presentaciones clínicas de los pacientes que experimentaron los eventos asociados a TTIV después de vacunación contra SARS COV2 son muy similares a lo que se describe para la TIH atípica, incluida la trombocitopenia y trombosis en sitios atípicos que pueden complicarse en CID, hemorragia secundaria y / o TSV. La trombocitopenia absoluta suele ser moderada y normalmente no se asocia con complicaciones hemorrágicas. La trombocitopenia grave puede ocurrir como manifestación de CID

²¹ Greinacher et al, 2017. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost 2017; 15:2099–114.

²² Greinacher et al, 2021. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. Gresele P, Kleiman N, Lopez J, Page C, Prydzial E, Lin B, Michael R. Platelets in Thrombotic and Non-thrombotic Disorders pathophysiology, Pharmacology and Therapeutics: an Update, 11 Feb 2017, :1085-1102. PMID: PMC7121037

Los estudios serológicos de pacientes que desarrollaron trombocitopenia y trombosis muestran una fuerte reactividad en el inmunoensayo enzimático anti-PF4, y también mostraron pruebas positivas fuertes para anticuerpos activadores de plaquetas.

El cuadro clínico observado en estos pacientes sugiere un trastorno clínicamente similar a la trombocitopenia inducida por heparina. Sin embargo, a diferencia a lo que ocurre con este grupo de pacientes, las condiciones de laboratorio que dan lugar a la activación de plaquetas inducidas por suero del paciente son diferentes, particularmente, el suero del paciente activa fuertemente las plaquetas en un ensayo de plaquetas lavadas. Parece que los anticuerpos inducidos por la vacunación se unen al PF4 solo, sin estar en un complejo polianiónico. Si estos anticuerpos son autoanticuerpos contra PF4 inducida por el fuerte estímulo inflamatorio de la vacunación o si la propia vacuna desencadena la formación de anticuerpos activadores de plaquetas no puede dilucidarse todavía.

Una mayor reactividad de los sueros in vitro en presencia de Vaxzevria podrían explicarse por la unión directa del virus a las plaquetas. El adenovirus se une a las plaquetas y puede provocar una reactivación plaquetaria. Sin embargo, no se pueden excluir otros factores.

Dado que la evidencia está en evolución y que muchos de los casos reportados consultaron de manera recurrente a los servicios de salud, en unos casos sin identificación temprana del evento y en otros con el diagnóstico de trombosis para lo cual recibieron terapia con heparina, es fundamental, establecer procesos estrictos de evaluación y seguimiento que fortalezcan la detección temprana, particularmente en:

- Pacientes con enfermedades hematológicas y/o oncológicas que después de la vacunación presenten trombocitopenia y trombosis y no exista un diagnóstico alternativo.
- Pacientes con tromboembolismo venoso, trombosis venosas profundas de miembros inferiores después de la vacunación en presencia de trombocitopenia leve o un solo valor normal bajo. En la actualidad, es razonable evitar las heparinas en pacientes que presentan eventos tromboticos inclusive aquellos que son usuales, en la ventana posterior a la vacuna mientras se estudia adecuadamente el caso.
- Los pacientes con trombocitopenia progresiva en ausencia de trombosis documentada o síntomas sugestivos, en quienes se descarte otra causa pueden considerarse para el tratamiento y un seguimiento estrecho.
- A la fecha, se desconoce la duración del riesgo de trombosis, en tanto se recomienda que aquellos con trombosis documentada deben recibir un mínimo de tres meses de anticoagulación.

Es importante tener en cuenta, que se han diagnosticado cerca de 100 casos de púrpura trombocitopenia inmune aguda (PTI) de nueva aparición, en el mismo período de tiempo después de la vacunación (mediana, 8 días). Estos casos se han observado después de vacunación con Vaxzevria y Janssen, así como de las vacunas Moderna y Pfizer. El recuento de plaquetas en el momento de la presentación suele ser $<10,000 / \mu\text{L}$, algo más bajo que en trombocitopenia trombotica inmune (mediana, $20,000 / \mu\text{L}$), y las trombosis no se han asociado con estos casos, aunque la mayoría de los casos probablemente no se verificó con un ELISA de PF4. Muchos se presentaron con sangrado. Las estimaciones hasta la fecha sugieren que la PTI posterior a la vacuna COVID es rara (1 en 100.000 a 1 en 1.000.000) y puede estar relacionada con la vacunación o representar un evento coincidente. La mayoría

de los pacientes responden a la combinación de IgIV y / o esteroides, con transfusiones de plaquetas si sangran. Se debe evitar el rituximab debido al inicio de acción lento (semanas), la negación de la inmunidad inducida por la vacuna reciente y la imposibilidad de vacunar nuevamente durante más de seis meses.

Los pacientes con PTI preexistente u otras causas de trombocitopenia pueden tener una disminución adicional transitoria del recuento de plaquetas después de la vacunación. No está claro si se debe enviar un ELISA anti PF4 a estos pacientes en ausencia de signos de trombosis, pero hasta que se disponga de más información, parece prudente enviar un ELISA de detección cuando esté disponible, en aquellos con una clara disminución significativa en el recuento de plaquetas durante el período relevante. periodo de tiempo.

Diagnóstico

No hay datos suficientes en esta etapa para tener un método de diagnóstico comúnmente aprobado para la entidad clínica de interés, TTIV. Tampoco se ha consensuado una definición de caso unificada. Los hallazgos característicos de los pacientes son:

- Reducción del recuento de plaquetas
- Eventos de trombosis venosa o arterial que ocurren dentro de una ventana de riesgo típica (es decir, 4-28 días después de la vacunación)
- Complicaciones trombóticas que incluyen, pero no se limitan a TSV e inclusive eventos trombóticos en múltiples localizaciones.
- Altos títulos de anticuerpos anti-PF4, los cuales se podrán solicitar cuando estén disponibles con evaluación del experto en hematología.
- Exclusión de otras etiologías de TEV y trombocitopenia;

Aún queda por establecer la necesidad y la caracterización de las pruebas funcionales más adecuadas.

En conclusión, se considera que actualmente se desconoce la prueba diagnóstica óptima (estrategia) y se necesita más investigación a este respecto.

Tratamiento farmacológico

Dado que este es un síndrome recientemente descrito, cuyos mecanismos de enfermedad están por ser aclarados, todas las recomendaciones se basan en extrapolaciones de condiciones previamente conocidas como TIH y trombocitopenias trombóticas autoinmunes no dependientes de heparina, análisis de las características clínicas en casos notificados.

Varias sociedades internacionales han generado documentos de posición, que incluyen recomendaciones de tratamiento sustentadas en la experiencia previa con el manejo de

condiciones similares a la TIH, tales como: Declaración de orientación del GTH²³; El documento de Orientación elaborado por el Panel de expertos en hematología [EHP] centrado en la trombosis y trombocitopenia inducidas por vacunas [VITT])²⁴, la Sociedad Americana de Hematología²⁵, las recomendaciones del NACI (National Advisory Committee on Immunization (NACI)) Canada²⁶ y las recientes recomendaciones de la ISTH²⁷.

En pacientes que presenten trombocitopenia, trombosis documentada o sospechada y un ELISA positivo o pendiente 4-20 días después de la vacunación (cuando esté disponible), se recomienda el tratamiento similar a la TIH grave, enfatizando que el tratamiento farmacológico se debe iniciar de manera oportuna, con una alta sospecha o confirmación clínica, para lo cual se ha recomendado: Inmunoglobulina humana intravenosa (IVIG) 0,5 a 1 gramo / kg al día X 2 días. Anticoagulación sin heparina, elegida en función del estado clínico y la función orgánica del paciente: Inhibidores de trombina parenterales directos (argatroban o bivalrudina siempre que el aPTT basal sea normal), Anticoagulantes orales directos sin fase inicial de heparina, Fondaparinux, o Danaparoid

Los agentes alternativos incluyen fondaparinux o argatroban. Una vez se haya excluido el diagnóstico de TIH clásica. Todavía no está claro si los pacientes con síndrome similar a TIH inducido por vacunación podrían ser tratados con heparina, principalmente porque hay poca evidencia.

El fibrinógeno bajo o la hemorragia se asocian con trombocitopenia trombotica inmune y no deben excluir por completo la anticoagulación, en particular si las plaquetas son > 20 000 / µl o aumentan después del inicio de la IgIV.

Basado en similitudes con TIH, evite las transfusiones de plaquetas. Sin embargo, la evaluación del riesgo / beneficio en pacientes individuales con hemorragia grave y / o necesidad de intervención quirúrgica puede favorecer la transfusión de plaquetas, luego del inicio de IgIV, anticoagulación sin heparina y reemplazo de fibrinógeno (si es deficiente).

Si bien hasta ahora no hay evidencia de que los productos de heparina empeoren la trombocitopenia trombotica inmunológica, las similitudes del síndrome con la TIH sugieren evitar la heparina no fraccionada o de bajo peso molecular²⁸.

²³ Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of March 22, 2021. Published March 18, 2021. Accessed March 24, 2021.

https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_24_2021.pdf

²⁴ Expert Haematology Panel. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination. Updated Guidance on Management. Version 1.0. British Society for Haematology. https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf

²⁵ <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>

²⁶ <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/rapid-response-recommended-use-astrazeneca-covid-19-vaccine-younger-adults.html#fn5-0-rf>

²⁷ <https://www.isth.org/news/561406/The-ISTH-Releases-Interim-Guidance-on-Vaccine-Induced-Immune-Thrombotic-Thrombocytopenia-VITT-.htm#.YH-Me1GvNs0.whatsapp>

Metodología

A partir de los reportes de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicados hasta el 7 de abril de 2021, acerca de la presencia de Trombocitopenia Inmune Protrombótica inducida por Vacuna (VIPIT), se realizó una búsqueda libre en Google Scholar en las primeras 10 páginas de resultados, por miembros del equipo desarrollador con términos libres que incluyan “*vaccine*”, “*AstraZeneca*”, “*thromboembolic*”, “*events*”, de los cuales se seleccionaron documentos relevantes que soportaron la trazabilidad de la notificación de los primeros casos de VIPIT. De manera complementaria, se realizó la consulta en páginas web de organismos gubernamentales, sociedades científicas nacionales e internacionales y sitios desarrolladores de guías, que permitieron la síntesis narrativa de información de interés clínico sobre los casos de pacientes con VIPIT, de la cual se evidenció la ausencia de información suficiente respecto a mecanismos fisiopatológicos, estándares de diagnóstico y manejo específicos.

Con la información disponible y la experticia clínica del grupo de trabajo, se formularon las recomendaciones contenidas en este documento, las cuales fueron revisadas y avaladas por los miembros de la **Red De Gestión y Trasferencia de Conocimiento:**

Asociación Colombiana de Medicina Interna
Asociación colombiana de Hematología y Oncología
Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial
Sociedad Colombiana de Medicina Familiar
Asociación Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Asociación Colombiana de Infectología
Asociación Colombiana de Neurología
Asociación Colombiana de Medicina Crítica
Asociación Colombiana de Medicina de Emergencias
Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
Asociación Colombiana de Cirugía
Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos
Universidad de los Andes
Universidad Nacional de Colombia
Fundación Universitaria Sanitas
Instituto Global de Excelencia Clínica
Clinica Colsanitas-Keralty

Parte de las recomendaciones consultadas se derivan de la evidencia de condiciones similares como la trombocitopenia inducida por heparina. Por lo cual nos permitimos aclarar que:

1. El presente documento se considera un documento vivo que se actualizará en la medida que surja nueva evidencia, y es posible que las recomendaciones cambien en el transcurso del tiempo. No obstante, el manejo del paciente debe ser individualizado según circunstancias específicas.

2. En virtud de los lineamientos de cuidado centrado en la persona, debe proporcionarse toda la información necesaria, clara y veraz respecto a los riesgos, así como los beneficios de la vacunación.
3. Se debe incluir el plan de alfabetización para la comunidad y para los equipos de atención en aras de identificar y manejar oportunamente los casos.
4. Se deben incluir estas recomendaciones dentro de los lineamientos de farmacovigilancia.

DOC EN PROCESO DE ACUERDO

Cuándo sospechar TTIV

La TTIV debe sospecharse en personas que han recibido vacunación contra SARS CoV2, hasta la fecha reportada con la Vacuna Vaxzevria y Janssen, cuyos síntomas aparezcan entre el 4 y 28 días después de la vacunación.

Se recuerda que los síntomas similares a los de la gripe, tales como: artralgias, osteomialgias, cefalea leve a moderada en los primeros 2 a 3 días de la administración de la vacuna, son un efecto secundario común a todas las vacunas actualmente disponibles y no son un motivo de preocupación.

Se deben enfatizar las siguientes manifestaciones como altamente sospechosas:

- ✓ Síntomas neurológicos: aparición repentina de Cefalea intensa o persistente, progresiva, que empeora, visión borrosa, manifestaciones neurológicas focales, convulsiones
- ✓ Dolor abdominal persistente, náusea, vómito
- ✓ Disnea
- ✓ Dolor precordial, taquicardia o arritmias
- ✓ Edema, enrojecimiento en una extremidad; o palidez y frialdad en un miembro; dolor o limitación funcional.
- ✓ Hematomas en la piel (que no sean en el lugar de la vacunación) o petequias.

Recuerde como punto de buena práctica siempre descartar infección por SARS-CoV2/ COVID-19 a través de prueba RT-PCR SARS CoV2

Definiciones de Caso TTIV

Caso definido

- ✓ Antecedente de Vacunación contra SARS CoV2 en las últimas 4 semanas
- ✓ Trombosis progresiva (con alta preponderancia de la trombosis del seno venoso cerebral, pero también se puede presentar trombosis esplácnica, embolia pulmonar, e isquemia arterial)
- ✓ Hallazgos típicos de laboratorio:
 - recuento de plaquetas $<150 \times 10^9/L$,
 - niveles de dímero D elevado ($> 4000\text{ng/mL}$),
 - fibrinógeno inapropiadamente bajo.
- ✓ Anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4), por lo que tiene similitudes con la trombocitopenia inducida por heparina (HIT), pero en ausencia de exposición del paciente al tratamiento con heparina. Los anticuerpos se detectan mediante el ensayo ELISA, pero normalmente no se demuestran mediante otros métodos de ensayo para HIT (**Cuando esté disponible**).
- ✓ Enfatizar que hayan sido descartadas otras causas de trombosis y trombocitopenia frecuentes como: Síndrome hemolítico urémico atípico, púrpura trombocitopénica

trombótica, síndrome antifosfolípidos, enfermedades hematológicas malignas, trombocitopenia inducida por heparina, hemoglobinuria paroxística nocturna.

- ✓ Verificar que el paciente no ha recibido terapia previa con Heparina.

Los casos sospechosos se pueden clasificar de la siguiente manera:

Caso posible

- ✓ Cualquier paciente que presente trombosis aguda y trombocitopenia de nueva aparición dentro de los 28 días de haber recibido Vacuna COVID 19 debe generar la sospecha clínica. De acuerdo con la evaluación posterior, se reclasifican como improbables o probables.

Caso improbable

- ✓ Reducción del recuento de plaquetas sin trombosis, con dímero D normal o cerca del normal y fibrinógeno normal
- ✓ Trombosis con recuento plaquetario normal, con dímero D <2000 ng/mL y fibrinógeno normal
- ✓ Probabilidad intermedia o alta de trombocitopenia inducida por heparina

Caso probable

- ✓ No ha recibido heparinas o tiene baja probabilidad de HIT
- ✓ Dímero D > 4000 ng/mL (es posible que los dímeros D 2000-4000 ng/mL deban tratarse como casos probables)

Enfoque diagnóstico

- Ante la sospecha clínica o caso posible, se sugiere solicitar los siguientes laboratorios:
 - ✓ Hemograma y recuento manual de plaquetas en tubo citratado, recuento de reticulocitos, extendido sangre periférica (en búsqueda de diagnósticos diferenciales)
 - ✓ Dímero D
 - ✓ Fibrinógeno
 - ✓ Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina
 - ✓ De acuerdo con la presentación clínica, se debe considerar el diagnóstico de infección por SARS CoV2/COVID-19, por lo cual se debe pedir la prueba confirmatoria rt-PCR para SARS-CoV 2.
- Ante la sospecha clínica de fenómenos trombóticos, considerar de acuerdo a las guías previamente establecidas, la solicitud de imágenes diagnosticas confirmatorias, y el concepto de las especialidades correspondientes (por ejemplo, Medicina Interna, Hematología, Neurología, o Gastroenterología), (Ver Figura 1):
 - Trombosis de seno venoso: tomografía axial computarizada (TAC) con angiografía en fase arterial y venosa, o angioresonancia magnética cerebral con venografía.

- Trombosis venosa esplácnica (TVE): ultrasonido con doppler para el diagnóstico de trombosis venosa portal y síndrome de Budd-Chiari. La tomografía axial computada y las imágenes por resonancia magnética permiten establecer el diagnóstico de todos los tipos de TVE, y diagnósticos diferenciales
 - Tromboembolismo pulmonar: gammagrafía pulmonar o angio tac según la guía de diagnóstico de TEP.
 - Trombosis venosa profunda o arterial: Doppler venoso o arterial o Angio tac según la condición clínica
- En pacientes con exposición previa a heparina, considerar el diagnóstico diferencial con trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Se usa el puntaje 4T, (Ver tabla 2).
 - En casos probables (trombosis aguda, trombocitopenia y gran elevación del dímero D entre 4 y 28 días de haber recibido la vacuna):
 - ✓ Solicitar concepto de Medicina Interna, o de Hematología.
 - ✓ Evaluación por Gastroenterología o Cirugía General en caso de trombosis esplácnica
 - ✓ Considerar cuando esté disponible el uso de prueba de ELISA para detectar Anticuerpos contra factor plaquetario 4 (FP4), quienes tengan la prueba positiva deben tener una prueba confirmatoria HIPA (heparin induced platelet activation) o SRA (Serotoniinn-Release assay). Idealmente debería disponerse de una prueba modificada (sin heparina, con FP4 libre), para los casos atípicos. Esto es importante porque los pacientes que no tienen anticuerpos por ELISA pueden ser tratados con heparina.

Figura 1. Algoritmo de Imágenes Diagnósticas

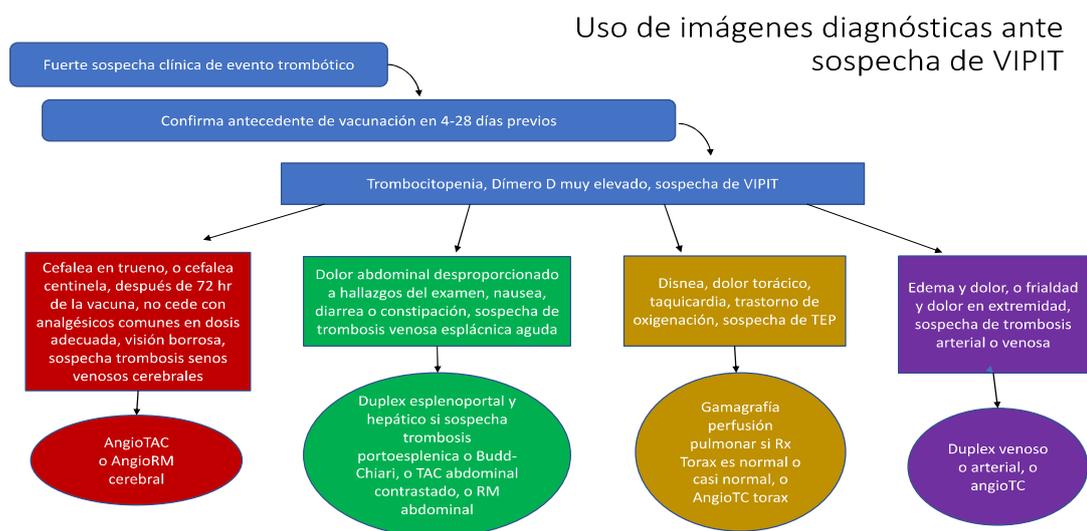


Tabla 2. Sistema de Puntuación de las 4Ts

| 4Ts | 2 Puntos | 1 Punto | 0 Puntos |
|--|--|---|--|
| Trombocitopenia | Descenso relativo >50% o nadir 20-100 x10 ⁹ /L | Descenso relativo 30-50% o nadir 10-19x10 ⁹ /L | Descenso relativo < 30% o nadir <10x10 ⁹ /L |
| Tiempo Exposición Heparina - Trombocitopenia | 5-10 días o < 1 día si exposición a heparina 30 días previos | >10 días o < 1 día si exposición a heparina 30 días previos | < 1 día (sin exposición reciente a heparina) |
| Trombosis | Confirmada | Dudosa | No |
| Otras causas de trombocitopenia | No | Dudosa | Confirmada |

Tomado de: Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759-765

Interpretación del puntaje 4T: Probabilidad Pre-test para trombocitopenia inducida por heparina:

ALTA PROBABILIDAD: 6-8 Puntos

PROBABILIDAD INTERMEDIA: 4-5 puntos

BAJA PROBABILIDAD: 3 puntos o menos (VPN> 99%, excelente para descartar el diagnóstico)

Abordaje diagnóstico de condiciones específicas

Ya que algunas de las manifestaciones trombóticas del TTV pueden ser difíciles de diagnosticar, se resumen enseguida algunas claves diagnósticas.

Trombosis venosa cerebral (TVC)

Aunque todavía no se conocen los mecanismos exactos de enfermedad de los eventos de trombosis venosa cerebral asociados a vacunas, así como sus factores de riesgo y patrones de presentación, es importante que los clínicos tengan el referente de la enfermedad a partir del conocimiento previo de la enfermedad.

La trombosis venosa central (TVC) es una forma poco común de ataque cerebrovascular (ACV), se ha reportado una incidencia que varía de acuerdo a los estudios, en adultos, la incidencia anual de CVST es de 2 a 5 casos por millón de personas, pero es probable que se subestime debido a la falta de estudios epidemiológicos²⁹. Dos estudios recientes en los

²⁹ Capocchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018 Oct;16(10):1918-1931. doi: 10.1111/jth.14210. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29923367.

Países Bajos y el sur de Australia encontraron una mayor incidencia, de 13,2 y 15,7 casos anuales por millón, respectivamente. A diferencia del accidente cerebrovascular arterial que es más prevalente en los ancianos, el TVC generalmente afecta a los jóvenes, con una edad media de 35 años y el 75% ocurre en mujeres, siendo el 80% en menores de 50 años de edad^{30,31}.

Si bien las infecciones virales rara vez causan TVC, la infección por SARS CoV2/ COVID-19 está relacionado con ACV que compromete vasos arteriales y venosos, produciendo ictus directo con trombosis in situ o indirectamente a través de inflamación sistémica y endotelopatía.

Los factores de riesgo están asociados con una multitud de eventos adquiridos y heredados, estos incluyen otros eventos del sistema nervioso central como neoplasias e infecciones intracraneales, eventos de procedimiento como cirugía y punción lumbar, así como otros factores de riesgo sistémicos para eventos trombóticos, por ejemplo: nefrótico, vasculitis, anticonceptivos orales, embarazo. En el 85% de los pacientes se identifica al menos un factor de riesgo y el 50% de los eventos son desencadenada por la interacción de más factores de riesgo³².

TSV es más común en mujeres en edad reproductiva que en hombres, como resultado del uso de anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal, embarazo y puerperio. El uso de anticonceptivos orales es, con mucho, el factor de riesgo más común, reportado en más del 80% de las mujeres en varias series y está asociado con un incremento de riesgo aproximado de 6 veces para TSV^{33,34}.

La trombosis del seno venoso cerebral, junto con otros eventos tromboembólicos paradójicos, se sabe que ocurren en otros estados trombocitopénicos inmunes como la trombocitopenia inmunitaria (PTI) y Síndrome de trombocitopenia trombótica inducida por heparina (HITT). Mecanismos plausibles de la paradoja clínica que asocia la trombocitopenia inmunitaria particularmente con eventos tromboembólicos venosos se han postulado, incluyendo aumento de plaquetas trombogenicidad de micropartículas después de

³⁰ Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3375-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.671453. Epub 2012 Sep 20. PMID: 22996960.

³¹ . Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2180-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013617. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27435401.

³² Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004 Mar;35(3):664-70. doi:10.1161/01.STR.0000117571.76197.26. Epub 2004 Feb 19. PMID: 14976332.

³³ . Boussier MG, Crassard I. Cerebral venous thrombosis, pregnancy and oral contraceptives. *Thromb Res*. 2012 Oct;130 Suppl 1:S19-22. doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.264. PMID: 23026652.

³⁴ . Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood*. 2006 Apr 1;107(7):2766-73. doi: 10.1182/blood-2005-09-3578. Epub 2006 Jan 5. PMID: 16397131.

destrucción periférica, aumento de anticuerpos antifosfolípidos, actividad y niveles elevados de antígeno del factor von Willebrand³⁵

Desde el punto de vista clínico, los síntomas de TSV son variables y específicos de acuerdo a la localización, el diagnóstico a menudo se retrasa a un período medio de 7 días desde el inicio de las manifestaciones clínicas. **los síntomas más frecuentes son: cefalea (88,8%), convulsiones (39,3%), paresia (37,2%), papiledema (28,3%) y cambios en el estado mental (22%), con especificidades dependiendo del seno comprometido.**

Los senos grandes son los más frecuentemente afectados, como el seno longitudinal superior y transversal, siendo el **dolor de cabeza su manifestación cardinal**, con características típicas de hipertensión endocraneana. **El dolor es generalmente bilateral, global, anterior o posterior de inicio leve con progresión a un cuadro severo, o de curso subagudo que aumenta con las maniobras de Valsalva.** Es importante recordar **que el tipo de dolor de cabeza de origen vascular, se denomina cefalea en trueno**, cuya característica es un dolor súbito de mayor severidad en el primer minuto, cuya intensidad es mayor a 7/10 en la escala funcional análoga, de recuperación rápida o puede manifestarse por un dolor sordo leve. **Otro dolor es la cefalea centinela, caracterizada por un segundo pico de dolor de 3 a 14 días después del inicial, moderado a severo, con síntomas y signos de focalización de otras áreas neurológicas**³⁶.

Al examen físico es característico, el **papiledema, compromiso de los músculos rectos laterales, aumento del tono y los reflejos, así como cambios en la frecuencia cardíaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria, hasta el compromiso profundo de la conciencia.**

Las manifestaciones según los principales senos venosos comprometidos son:

1. **Seno sagital superior.** El seno sagital superior drena la mayor parte de las cortezas cerebrales y desempeña un papel importante en la reabsorción de líquido cefalorraquídeo. La manifestación clínica es la cefalea característica de hipertensión endocraneana en el 70% de los casos ya que la obstrucción de este seno se manifiesta por aumento de la presión intravenosa e intracraneal. Los pacientes suelen presentar cefalea, síntomas neurológicos focales, convulsiones y edema de papila.
2. **Seno lateral.** El seno lateral, también llamado seno transversal, está afectado en 60 a 70% de los casos. Drena sangre del seno sagital, el cerebelo, el tronco encefálico y la parte posterior de los hemisferios cerebrales. La oclusión aislada es rara; los pacientes suelen tener trombosis de múltiples senos paranasales o venas cerebrales. Los pacientes suelen presentar cefalea, síntomas neurológicos focales, convulsiones y edema de papila.
3. **Seno cavernoso.** Los senos cavernosos se encuentran a cada lado de la silla turca superior lateral a los senos aéreos esfenoidales. Los pares craneales III, IV y V (ramas V1 y

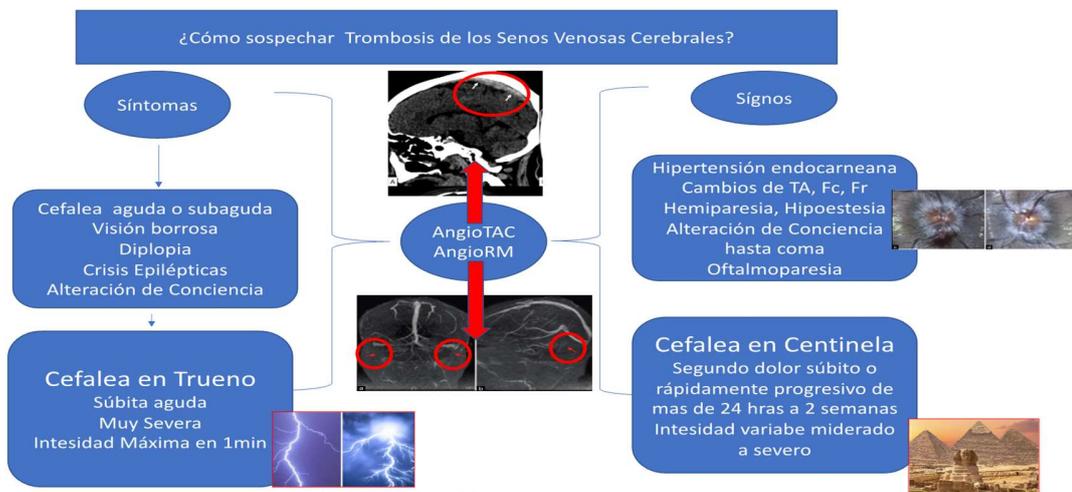
³⁵ Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, Sanderson S, Provan D. Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica*. 2010 Jul;95(7):1167-75.

³⁶ Alvis-Miranda HR, Milena Castellar-Leones S, Alcalá-Cerra G, Rafael Moscote-Salazar L. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract*. 2013 Oct;4(4):427-38. doi: 10.4103/0976-3147.120236. PMID: 24347950; PMCID: PMC3858762.

V2) discurren a lo largo de la pared lateral de los senos cavernosos; el VI par craneal y la arteria carótida discurren en el centro. Drenan sangre de las órbitas a través de las venas oftálmicas y de la parte anterior de la base del cerebro por el seno eseno parietal y las venas cerebrales medias. La trombosis del seno cavernoso comprende aproximadamente el 5% de todos los casos de trombosis venosa cerebral. Los pacientes suelen presentar cefalea, quemosis, proptosis, ojo rojo y oftalmoplejía dolorosa. La presentación puede ser más insidiosa, con sólo parálisis del sexto par, quemosis leve y proptosis.

Ante la sospecha de TVC se debe realizar una tomografía axial computarizada (TAC) con angiografía en fase arterial y venosa, o angi resonancia magnética cerebral. (Ver Figura 2)

Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de Trombosis de Senos Venosos Cerebrales



Trombosis venosa esplácnica (TVE)

El concepto de TVE incluye: trombosis venosa mesentérica, trombosis de vena porta, trombosis de la vena esplénica, y el síndrome de Budd-Chiari. Puede ocurrir trombosis simultáneamente en varios de estos lechos. Las manifestaciones clínicas de la TVE aguda son inespecíficas, y a veces se presentan sin causar síntomas agudos. El síntoma más común es dolor abdominal, en cerca de la mitad de los pacientes, seguido de sangrado de vías digestivas, y ascitis. Suele ser llamativo el dolor desproporcionado a los hallazgos al examen físico. Otros síntomas son náusea, vómito, anorexia, diarrea o constipación, y fiebre. Además, cada sitio de trombosis puede manifestarse diferencialmente (ver Tabla 2). Las manifestaciones de la TVE sub-aguda y crónica pueden ser diferentes, pero tienen menos interés para el diagnóstico de VIPIT.

La trombosis venosa mesentérica aguda se manifiesta por dolor abdominal significativo, y se puede asociar a diarrea, náusea, vómito y sangrado de vías digestivas bajas. Cuando se comprometen los arcos venosos proximales, el dolor abdominal es más severo y propagado al dorso, y se presenta íleo debido a la isquemia. Ocurre infarto intestinal en un tercio de los pacientes, y cabe sospecharlo cuando hay hematoquecia, ascitis, acidosis metabólica, lesión

renal aguda o insuficiencia respiratoria. La trombosis aguda de la vena porta puede manifestarse por dolor abdominal de inicio súbito, con fiebre, náusea, vómito y diarrea. La trombosis venosa esplénica se presenta con dolor abdominal, sangrado digestivo, y náusea. El síndrome de Budd-Chiari agudo se manifiesta por dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia y necro-inflamación hepática, la cual en los casos más graves puede llevar a falla hepática.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de trombosis venosa esplácnica aguda

| | Trombosis mesentérica | Trombosis vena porta | Trombosis vena esplénica | Síndrome Budd-Chiari |
|---|-----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
| Dolor abdominal desproporcionado a hallazgos del examen | +++ | + | ++ | + |
| Nausea, vómito, anorexia | + | + | + | +/- |
| Diarrea | + | + | | |
| Constipación, íleo | + | | | |
| Fiebre | | + | | |
| Sangrado vías digestivas | + | | + | |
| Ascitis | + | | | + |
| Hepatomegalia, necrosis hepática | | | | + |
| Lesión renal aguda, insuficiencia respiratoria | + | | | |

El ultrasonido con doppler tiene sensibilidad cercana a 90% para el diagnóstico de trombosis venosa portal y síndrome de Budd-Chiari, dependiendo de características del paciente, experiencia del examinador, y sospecha clínica. Ante esa sospecha clínica o cuando el dolor se localiza en el cuadrante superior derecho, el doppler puede ser el estudio inicial de elección, pero no es útil en el diagnóstico de trombosis venosa mesentérica. La tomografía computada y las imágenes por resonancia magnética permiten establecer el diagnóstico de todos los tipos de TVE, y diagnósticos diferenciales.

Tratamiento

1. En casos diagnosticados (definitivos) con VIPIT y en casos probables con trombosis crítica (p.e. Trombosis de Senos Venosos o Trombosis esplácnica) se prefiere iniciar tratamiento de manera prioritaria mientras se espera de la confirmación del diagnóstico: administrar Inmunoglobulina Humana Endovenosa (IVIg) en dosis de 1 gramo /kg / día x 2 días consecutivos
2. En pacientes con trombosis confirmada que son caso posible o probable de TTIV, se debe iniciar terapia anticoagulante, el tipo y dosis adecuada, debe individualizarse teniendo en

cuenta el recuento plaquetario, la edad, las comorbilidades, el riesgo de sangrado y la disponibilidad de agentes para revertir la anticoagulación. Se podría considerar en forma individualizada usar dosis ajustadas de los anticoagulantes. En pacientes compatibles con trombosis aguda y trombocitopenia inmune, se deben utilizar los anticoagulantes que se usan usualmente para el tratamiento de la trombocitopenia inducida con heparinas. Estos incluyen: anticoagulantes directos y fondaparinux.

3. Para iniciar terapia con anticoagulantes orales directos, se prefieren dosis bajas hasta que el recuento plaquetario sea seguro
 - ✓ Rivaroxaban 10 mg VO día, o
 - ✓ Apixaban 2.5 mg VO Cada 12 horas.
 - ✓ Se deben seguir las recomendaciones generales de uso y en especial tener en cuenta la disponibilidad de agentes de reversión de la anticoagulación, ya que existe un alto riesgo de sangrado por la asociación con trombocitopenia.
4. **NO se recomienda el uso de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y antagonistas de la vitamina K.**
5. Aún con trombocitopenia estos pacientes requieren anticoagulación con el acompañamiento de un hematólogo idealmente en el manejo multidisciplinario. De no estar disponible, el paciente debe ser remitido en forma urgente a una institución de tercer o cuarto nivel.
6. Si se considera el uso de Fondaparinux se debe utilizar dosis ajustada al peso. En todos los casos se debe evaluar el recuento plaquetario y la evolución clínica general en forma diaria para definir los cambios en el manejo que correspondan.
7. NO se recomienda la transfusión de plaquetas de forma rutinaria, se deben reservar para sangrados que amenacen la vida o uso previo a procedimientos invasivos.
8. Evitar uso de heparina en catéteres
9. Evitar el uso de estimulantes del receptor de trombopoyetina (eltrombopag/ romiplostim)
10. Se podría considerar de acuerdo a junta médica el uso de recambio plasmático
11. Considerar esteroides (p. ej., prednisona 1 a 2 mg / kg) si el recuento de plaquetas es menor de $50 \times 10^9 / L$.
12. Considere el recambio plasmático (cuando este disponible) o corregir el fibrinógeno a niveles mayores a 100 mg/dl si el recuento de plaquetas sigue siendo inferior a $30 \times 10^9 / L$ a pesar de la inmunoglobulina intravenosa y el tratamiento con esteroides o el nivel de fibrinógeno es inferior a 100 mg/dl.



Algoritmo para el diagnóstico y manejo de trombosis aguda y trombocitopenia¹ asociadas a Vacunas contra SARS CoV 2/COVID-19



NOTAS

1. Denominada también: Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas (VITT)
2. Un paciente que presenta trombosis y un recuento de plaquetas normal después de la vacunación requiere evaluación continua para el desarrollo de trombocitopenia / VITT.
3. Los niveles bajos de fibrinógeno y dímeros D extremadamente altos sugieren el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada, el cual se incluyen en el síndrome de VITT.
4. La microangiopatía con fragmentación de glóbulos rojos y hemólisis no ha sido una característica de los casos notificados.
5. Los pacientes que desarrollan trombocitopenia aislada pueden estar en etapa temprana del VITT, pero ante ausencia continua de trombosis se debe considerar Púrpura trombocitopénica inmunitaria asociada a vacunación, la cual no está incluida en el síndrome VITT
6. En presencia de trombosis documentada se indica el uso de anticoagulantes. Se debe usar precaución con recuentos de plaquetas menores a 50k/ul. o en pacientes con sangrado activo.

Basado en: Scully M, Singh D, Loan K, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination (published COVID-19 vaccination). Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021 Mar; 1(17). online ahead of print. 2021 Apr 16]. *N Engl J Med.* 2021;:10.1056/NEJMoa2105385. doi:10.1056/NEJMoa2105385. PMID: 34114143, In press N, et al. Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VITT) following AstraZeneca. <https://doi.org/10.1177/095467952110211710>. American Society of Hematology. Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Frequently Asked Questions. (Version 1.1, last updated April 19, 2021). <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>. British Society for Haematology. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focused on Vaccine Induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). Version 1.3 7 April 2021. https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-onset-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c19-vaccine_20210407.pdf



Referencias

1. Pai M, Grill A, Ivers N, et al. Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia VIPIT following AstraZeneca COVID-19 vaccination. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021 Mar; one (17). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.17.1.0>
2. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hämostaseologie mar 2021. DOI <https://doi.org/10.1055-a/1469-7481>. ISSN 0720-9355.
3. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of March 22, 2021. Published March 18, 2021. Accessed March 24, 2021. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_3_24_2021.pdf
4. Expert Haematology Panel. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination. Updated Guidance on Management. Version 1.0. British Society for Haematology. https://b-s-h.org.uk/media/19512/guidance-version-10-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210401.pdf
5. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Eventos trombóticos en pacientes vacunados contra SARS-CoV2 Vaxsevia (Oxford-Astra Zeneca) – Comunicado de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología con el aval de la Red de Gestión y Transferencia del Conocimiento. Bogotá, ACHO: 07 abril 2020.
6. 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. Amsterdam: EMA; News 07/04/2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
7. European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021 Mar 18 <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
8. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29:100639. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
9. Health Canada confirms that the benefits of the AstraZeneca COVID-19 vaccine continue to outweigh the risks for use in Canada. Health Canada. Published March 18, 2021. Accessed March 24, 2021. <https://www.canada.ca/en/health-canada/news/2021/03/health-canada-confirms-that-the-benefits-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-continue-to-outweigh-the-risks-for-use-in-canada.html>
10. UK regulator confirms that people should continue to receive the COVID-19 vaccine AstraZeneca. GOV.UK. Accessed March 24, 2021. <https://www.gov.uk/government/news/uk-regulator-confirms-that-people-should-continue-to-receive-the-covid-19-vaccine-astrazeneca>
11. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2003;121(4):535-555. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04334.x>

12. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114. <https://doi.org/10.1111/jth.13813>
13. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Federal Institute for Vaccines and Biomedicine. Suspension vaccination AstraZeneca [Internet]. Langen, Hesse (Germany): Paul-Ehrlich-Institut; 2021 Mar 16 [cited 2021 Mar 29]. Available from: https://www.pei.de/EN/service/faq/coronavirus/faq-coronavirus-node.html?cms_tabcounter=3
14. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Federal Institute for Vaccines and Biomedicine. COVID-19 Vaccine AstraZeneca - Safety assessment result: The vaccine is safe and effective in the fight against COVID-19 [Internet]. Langen, Hesse (Germany): Paul-Ehrlich-Institut; 2021 Mar 19 <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210319-covid-19-vaccine-astrazeneca-safety-assessment-result-vaccine-safe-and-effective.html>
15. Public Health Agency of Canada. Epidemiological summary of COVID-19 cases in Canada [Internet]. Ottawa (ON): Government of Canada; 2021 Mar 28 <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/epidemiological-summary-covid-19-cases.html>
16. AstraZeneca. Important safety information on AstraZeneca COVID-19 Vaccine and COVISHIELD: Risk of thrombosis with thrombocytopenia [Internet]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc.; 2021 Mar 24 <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/astrazeneca-covid-19-vaccine-letter.pdf>
17. Ageno W, Dentali F, Squizzato A. How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood* 2014; 124 (25): 3685–3691. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-551515>
18. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019; 15: 449–461. Published online 2019 Oct 22. doi: 10.2147/VHRM.S197732