

Boletín CIME

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia tras la vacunación frente a COVID-19

Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

*Este **Boletín** está orientado a los profesionales de la salud en el marco de la Campaña de Vacunación contra COVID-19.*

- Los profesionales sanitarios deben estar alertas a los signos y síntomas de trombosis y/o trombocitopenia en pacientes con antecedente reciente de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus.¹⁻³
- Las personas diagnosticadas de trombocitopenia dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación deberán ser estudiadas activamente para detectar signos de trombosis. Igualmente, las personas que presenten trombosis dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación deberán ser evaluadas para detectar trombocitopenia.^{2,3}

Índice

Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT)	2
Etiopatogenia	2
Diagnóstico	2
Síntomas y signos de sospecha	2
Exámenes de Laboratorio	3
Estudios de imágenes	4
Al realizar el diagnóstico de STT, se recomienda tener presente lo siguiente:	4
Tratamiento	6
Comentarios finales	6
Notificación de ESAVI (Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización)	7
Bibliografía	7

Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT)

El Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) tras la vacunación contra COVID-19, previamente conocido como VITT (de su sigla en inglés, *Vaccine Induced Thrombotic Thrombocytopenia*), es un evento adverso que consiste en casos graves de trombosis y una trombocitopenia marcada ($<50 \times 10^9/L$) después de la vacunación con una vacuna basada en vectores de adenovirus no replicante COVID-19.

La trombosis se presenta en territorios vasculares inusuales (trombosis venosa cerebral, trombosis de venas esplácnicas), aunque también se han notificado casos de trombosis pulmonar, venosa profunda, de arterias coronarias y arterias cerebrales en ubicaciones comunes.¹⁻⁴

Es una reacción adversa rara, la incidencia acumulada de STT tras la administración de vacunas de vectores de adenovirus varía de 0,5 a 6,8 casos por 100.000 vacunados, las tasas de incidencia difieren según la vacuna, la edad, el sexo, la distribución geográfica y la interpretación de definición de caso.⁴ Aparece en su mayoría, entre 3 y 30 días tras la vacunación, aunque también se han informado casos luego de ese período.¹⁻⁴

La infección por SARS-CoV-2 también implica un riesgo significativo de desarrollar trombosis.⁵ Un estudio reciente, encontró un mayor riesgo de trombocitopenia y tromboembolismo venoso (TEV) de 8 a 14 días después de la primera dosis de la vacuna de AstraZeneca; sin embargo, los riesgos de estos eventos fueron sustancialmente mayores y más prolongados después de la infección por SARS-CoV-2, que después de la vacunación en la misma población.⁶

Etiopatogenia

Si bien los casos iniciales surgieron luego de la inmunización con la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 de AstraZeneca, también se han informado casos con la vacuna de Johnson & Johnson (J&J) Janssen COVID-19 Ad26.COV2-S.^{1,4} En Argentina, hasta el 31 de julio, se han informado 6 casos de STT (5 con la vacuna de AstraZeneca y 1 caso con la vacuna Sputnik V).⁵ Hasta el momento, no puede excluirse que exista un mecanismo “específico de la plataforma vacunal” o sea relacionado con las vacunas con adenovirus como vector viral.⁷

El STT se ha asociado a la presencia de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4). Existen similitudes con la trombocitopenia inducida por heparina (sigla en inglés, HIT). El STT puede ser causado por la unión de anti-PF4 a las plaquetas, lo que provoca activación y agregación plaquetarias, trombosis, consumo de plaquetas y trombocitopenia. Sin embargo, los mecanismos exactos aún no están claros y deben investigarse más a fondo.⁴

A continuación, se detallan recomendaciones para el diagnóstico, algoritmo de manejo, tratamiento y notificación de casos de STT.

Diagnóstico

Síntomas y signos de sospecha

Paciente con antecedente reciente de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus y que presenta signos y/o síntomas de sospecha de tromboembolismo:

Tabla 1. Síntomas y signos de sospecha¹

Localización	Signos o síntomas
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 busca asistencia médica repetida por este motivo.</p> <p>La cefalea puede acompañarse de:</p> <p><u>Síntomas de alarma:</u> Vómitos a 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 del estado de conciencia.</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 análisis de laboratorio, sin hallazgos específicos. Puede haber hemoconcentración por secuestro de líquido abdominal, por lo que la plaquetopenia puede estar 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.</p> <p>Si hay afectación portal o esplénica aparecerán signos de hipertensión portal y distensión abdominal.</p>
Trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP EEII)	TUMEFACCIÓN DOLOROSA de la extremidad (unilateral o bilateral).
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	DISNEA, habitualmente de inicio súbito, DOLOR COSTAL de características pleuríticas, expectoración hemoptoica.

Exámenes de Laboratorio

- Solicitar hemograma completo y estudios de coagulación (dímero-D, TP, TTPa y fibrinógeno por método de Clauss).⁷⁻⁹
- Solicitar inmunoensayo para anticuerpos contra factor 4 plaquetario (PF4) por ELISA en caso de que sea posible.^{1,4,7-9} Consultar en centros especializados sobre los ensayos disponibles que sean sensibles a la presencia de estos anticuerpos.
- Si el ensayo de FP4 no está disponible, ver los niveles de dímero-D. Valores marcadamente elevados de DD (por ejemplo: > 4 veces el valor de corte para TEV) son altamente sugestivos de STT. Realizar tratamiento correspondiente para STT.^{1,7,8}

Se sugiere guardar una muestra de plasma/suero para la determinación de anticuerpos anti-FP4 por ELISA antes de instaurar cualquier tratamiento.⁷⁻⁹ Próximamente, esta determinación estará disponible en un centro de la ciudad de Córdoba.

Estudios de imágenes

Realizar estudios de imágenes para evaluar trombosis de acuerdo al sitio y clínica del paciente.

Tabla 2. Estudios de imágenes según localización¹

Localización	Prueba diagnóstica URGENTE
Trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC)	Venografía por TC o Angio-RM Una TC o RM sin contraste normales no descartan una TSVC
Trombosis venosa esplácnica	TC con contraste Angio-TC abdominal si hay sospecha.
Trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP EEII)	Ecografía venosa de la extremidad sospechosa (o de ambas)
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	Angio-TC de tórax

Al realizar el diagnóstico de STT, se recomienda tener presente lo siguiente:

El STT es probable en personas con los siguientes criterios:

- trombosis y trombocitopenia con dímero D muy alto y fibrinógeno bajo o normal, o
- trombosis y trombocitopenia con dímero D alto y fibrinógeno bajo o normal y fuerte sospecha clínica¹⁰

El STT es poco probable en personas con los siguientes criterios:

- sin trombocitopenia
- trombocitopenia sin trombosis, y dímero D en o cerca del valor normal y fibrinógeno normal, o
- trombosis sin trombocitopenia y dímero D elevado (pero no los niveles altos y muy altos observados en VITT) y fibrinógeno normal.¹⁰

La Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas ha propuesto el siguiente Algoritmo de manejo de pacientes con sospecha de STT:

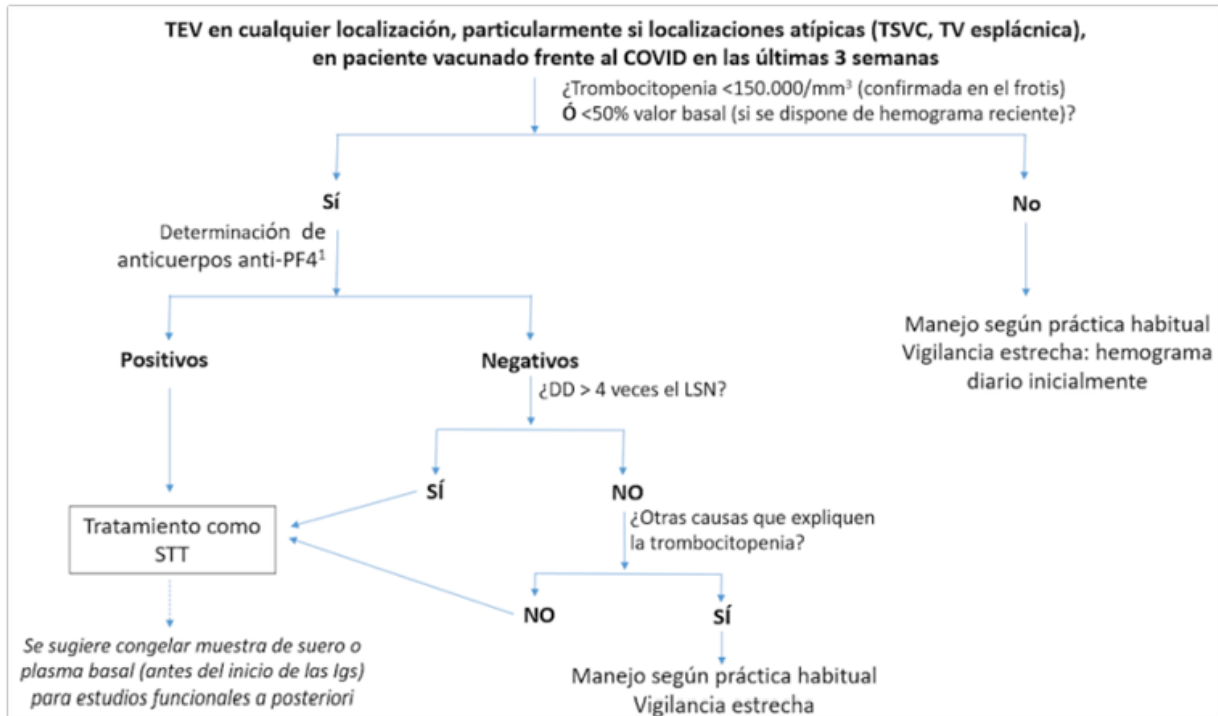


Figura 1. Algoritmo de manejo de pacientes con sospecha de STT
(Actualizado al 9 de junio de 2021)

Adaptado de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas <https://facme.es>

Abreviaturas: STT: Síndrome de trombosis con trombocitopenia inducida por la vacunación; TSVC: trombotosis de seno venoso cerebral; TV: trombotosis venosa; LSN: Límite superior de la normalidad; DD-Dímero D.

En la revisión periódica de los casos notificados que realiza la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas junto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 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 análisis de laboratorio diarios.¹

A continuación, se mencionan algunos diagnósticos diferenciales a tener en cuenta:⁹

- Infección por COVID-19
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- HIT clásica por heparina
- Síndrome antifosfolípido

Tratamiento

Las recomendaciones de diferentes sociedades científicas e instituciones para el tratamiento del STT incluyen los siguientes puntos:

1. Hospitalización con vigilancia estrecha y monitorización de la cifra de plaquetas.¹ Seguimiento por un hematólogo.^{1,7,8}
2. Las pruebas de anticuerpos contra PF4 pueden tardar varios días en reportarse. NO ESPERAR a los resultados si el diagnóstico de STT parece probable.⁸
3. Administrar inmunoglobulina intravenosa.^{1,4,7-10}
4. Administrar un anticoagulante no heparínico,^{1,4,8-10} tan pronto como el beneficio supere el riesgo de hemorragia.¹⁰
5. Considerar esteroides si el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa es insuficiente o el recuento de plaquetas es inferior a $50 \times 10^9/L$.^{7,8,10}
6. Considerar la posibilidad de un recambio plasmático temprano o la sustitución de fibrinógeno para mantener niveles $>1 \text{ g/L}$ 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 1 g/L .^{7,8}
7. Evitar las transfusiones de plaquetas, salvo que exista sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.^{1,4,7-9}
8. Evitar heparina, heparina de bajo peso molecular y el uso de antagonistas de la vitamina K.^{4,6,8-10}
9. No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios.⁷

Como ejemplos de tratamiento anticoagulante no heparínico, en las distintas guías para el tratamiento del STT, se mencionan:

- fondaparinux^{1,4,7,8,10}
- argatroban^{1,4,8,10}
- bivalirudina^{1,4}
- danaparoid^{4,10}
- anticoagulante oral directo (por ejemplo, apixaban o rivaroxaban)^{1,4,7,8,10}

Comentarios finales

El STT es un evento adverso raro pero grave y potencialmente fatal, por lo que es crucial que los profesionales de la salud, estén familiarizados con las presentaciones clínicas, criterios diagnósticos y tratamiento del mismo.

Es importante destacar que las guías de consenso nacionales e internacionales sobre el diagnóstico y tratamiento, se han desarrollado en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio observados en los casos iniciales de STT. Sin embargo, es cada vez más evidente que el STT puede abarcar una gama más amplia de presentaciones clínico-patológicas. Un estudio publicado recientemente, describió cómo en algunos casos, el

cumplimiento estricto de los criterios de diagnóstico propuestos puede llevar a un diagnóstico retrasado o incluso a la falta de diagnóstico en individuos afectados.¹¹

Es fundamental tener un alto nivel de sospecha. El diagnóstico precoz y el inicio rápido del tratamiento pueden ayudar a proporcionar a los pacientes un resultado más favorable.

Notificación de ESAVI (Evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización)

La presentación de un STT después de la administración de una vacuna **debe ser reportada como un ESAVI** al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SIISA).⁵

Este es un documento actualizado al 1 de septiembre de 2021. El conocimiento sobre STT continúa evolucionando y se realizarán actualizaciones a medida que haya nuevos datos disponibles. Debido al continuo surgimiento de evidencia, se sugiere revisar la literatura en forma regular.

Agradecimientos: a la Bioq. y Esp. en hemostasia María Angélica Molina del Hospital Misericordia Nuevo Siglo (Córdoba) por su asesoramiento técnico y revisión sobre pruebas de laboratorio; y a la Dra. Uema S por la edición.

Revisora externa: Mgter. Claudia Roitter.

Comité Editorial

Dra. Susana Núñez Montoya, Dra. María Eugenia Olivera, Dra. Mariana Vallejo, Dra. Norma Sperandeo, Dra. María Julia Mora, Dra. Vanesa Sterren, Dra. Flavia Bollati, Dr. Gastón Calfa, Dra. Claudia Bregonzio, Dra. Claudia Hereñú, Dra. Mabel Yudi y Dra. Silvia Correa.

Bibliografía

1. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos tromboticos tras la vacunación frente a COVID-19. Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. [Internet] [fecha de actualización: 09/06/21; acceso: 26/08/21]. Disponible en: https://facme.es/wp-content/uploads/2021/06/VACUNAS-COVID-Y-EVENTOS-TROMBO%CC%81TICOS-FACME-V5_20210609rev.pdf
2. Sistema Nacional de Salud. Consejo Interterritorial. Vaxzevria (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) Guía Técnica AstraZeneca [Internet] [fecha de actualización: 10/08/21; acceso: 26/08/21]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Guia_Tecnica_AstraZeneca.pdf
3. GOV.UK. REG 174 INFORMATION FOR UK HEALTHCARE PROFESSIONALS. COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet] [fecha de actualización: 20/08/21; acceso: 26/08/21]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012661/uk-spc-covid-19-vaccine-astrazeneca-reg174-gbs-clean.pdf
4. WHO. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome(TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19) [Internet] [fecha de actualización: 31/07/21; acceso: 27/08/21]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>

5. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI) Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) 14° Informe de vigilancia de seguridad en vacunas. [Internet] [fecha de actualización:08/21; acceso:01/09/21]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/14o-informe-de-vigilancia-de-seguridad-en-vacunas>
6. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei X W, Saatci D, Dixon S, Khunti K et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study BMJ 2021; 374 :n1931 doi:10.1136/bmj.n1931
7. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Síndrome de Trombosis con trombocitopenia posvacunal (TTS) también conocido como Trombocitopenia trombótica inmunomediada inducida por vacunas (VITT) [Internet] [acceso: 26/08/21]. Disponible en: <http://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/sindrome-de-trombosis-con-trombocitopenia-posvacunal-tts-tambien-conocido-como-trombocitopenia-trombotica-inmunomediada-inducida-por-vacunas-vitt>
8. ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis. Guía provisional de la ISTH para el diagnóstico y el tratamiento de la trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas (TTIIV) [Internet] [fecha de actualización: 20/04/21; acceso: 27/08/21]. Disponible en: https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Spanish_Guidance_F.pdf
9. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna (VITT) Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (SST) [Internet] [fecha de actualización: 27/07/21; acceso: 27/08/21]. Disponible en: <https://www.grupocaht.com/2021/07/27/trombosis-y-trombocitopenia-asociadas-a-vacunas-vitt/>
10. National Institute for Health and Care Excellence NICE. COVID-19 rapid guideline: vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT) [Internet] [fecha de actualización:29/07/21; acceso:27/08/21]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng200>
11. Lavin, M., Elder, P.T., O'Keeffe, D., Enright, H., Ryan, E., Kelly, A., El Hassadi, E., McNicholl, F.P., Benson, G., Le, G.N., Byrne, M., Ryan, K., O'Connell, N.M. and O'Donnell, J.S. (2021), Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) – a novel clinico-pathological entity with heterogeneous clinical presentations. Br J Haematol. <https://doi.org/10.1111/bjh.17613>

El **Boletín CIME** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.