



Referencia: SOFM/MJA/am/58
Fecha: 28/04/2021

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

Se adjunta la información actualizada de la web de la AEMPS "Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos tromboticos tras la vacunación frente a la COVID-19."

Estas recomendaciones las han elaborado varias sociedades científicas y el grupo de vacunas de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME), tras la detección de una serie de casos graves de trombosis, con frecuencia asociada a trombocitopenia y en ocasiones con hemorragia, en relación con las vacunas de vectores no replicantes de adenovirus (Vaxzevria® de AstraZeneca y vacuna COVID-19 de Janssen).

Se traslada ya que desde la AEMPS, han solicitado que se haga la máxima difusión entre profesionales sanitarios de atención especializada y atención primaria, ya que el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de estos eventos tromboticos, mejora el pronóstico de estos cuadros muy infrecuentes.

Finalmente, se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia de La Rioja, incluso las derivadas de errores de medicación, a la siguiente dirección:

Servicio de Ordenación Farmacéutica y Medicamentos
Centro Autonómico de Farmacovigilancia
Edificio C.A.R.P.A., Módulo A, 1ª planta
C/ Obispo Lepe, nº2 - 26071- Logroño
www.notificaram.es

En Logroño, a 28 de abril de 2021



**Gobierno
de La Rioja**
Salud y Portavocía del Gobierno
Humanización, Prestaciones
y Farmacia

Dra. M. José Aza Pascual-Salcedo
Jefa de Servicio de Ordenación Farmacéutica y Medicamentos

Gobierno de La Rioja
Oficina Auxiliar de Registro
Salud

Fecha: 29 ABR. 2021

Hora:
Número: J-90926

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

Fecha: 25 de abril de 2021 (versión 4)

-Se han notificado una serie de **casos graves de trombosis, con frecuencia asociada a trombocitopenia**, en ocasiones con hemorragia, en relación con las vacunas de vectores no replicantes de adenovirus (Vaxzevria® de AstraZeneca y vacuna COVID-19 de Janssen ^{1,2}). La mayoría han ocurrido entre los 3 y 21 días tras la vacunación y entre ellos destacan varios casos de trombosis de senos venosos cerebrales y trombosis en venas abdominales.

-Estos casos han aparecido en su mayoría por debajo de los 60 años. Se trata de una **reacción adversa a la vacuna ante la que los profesionales sanitarios deben estar especialmente atentos** (ver recomendaciones a continuación). Por lo conocido hasta ahora, este cuadro se desencadenaría por una respuesta inmunitaria frente a plaquetas, similar a lo que ocurre con la trombocitopenia inducida por heparina.

-En coherencia con una naturaleza inmunitaria de este fenómeno trombótico trombocitopénico, **no se contempla en este momento la restricción del uso de estas vacunas en pacientes con factores de riesgo convencionales para trombosis**. Además, debe tenerse en cuenta el beneficio de la vacunación para estos pacientes, dado que la enfermedad COVID-19 se asocia, por sí misma, a un aumento de eventos trombóticos.

-En este momento no es posible determinar los factores de riesgo para la aparición de esta reacción adversa. **Sin embargo, por las similitudes en la patogenia se desaconseja la administración de estas vacunas en personas con antecedente de trombocitopenia inducida por heparina.**

-En este momento, la actualización 6 de la estrategia vacunal en España **NO utiliza las vacunas de adenovirus en menores de 60 años**. En lo que se refiere al límite de edad superior, a la vista de los datos de eficacia disponibles, no existe ningún motivo para limitar el uso de las vacunas de AstraZeneca o Janssen en pacientes mayores.

Con independencia de la decisión que se adopte en futuras actualizaciones de la Estrategia Vacunal sobre la población que debe recibir las vacunas de vectores virales, desde FACME consideramos **imprescindible continuar con el seguimiento de esta reacción adversa y asegurar la detección de posibles casos, ayudar a**

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

² EMA (20/04/2021) <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>

que los médicos instauren el tratamiento adecuado y garantizar que todos los casos se documentan y comunican al Sistema Español de Farmacovigilancia correctamente.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo en pacientes con **antecedente reciente (entre 3-21 días) de vacunación con vacunas vectorizadas con adenovirus (AstraZeneca y Janssen)**. A continuación se detallan recomendaciones para el Diagnóstico, Algoritmo de manejo, Tratamiento, Documentación y notificación de casos.

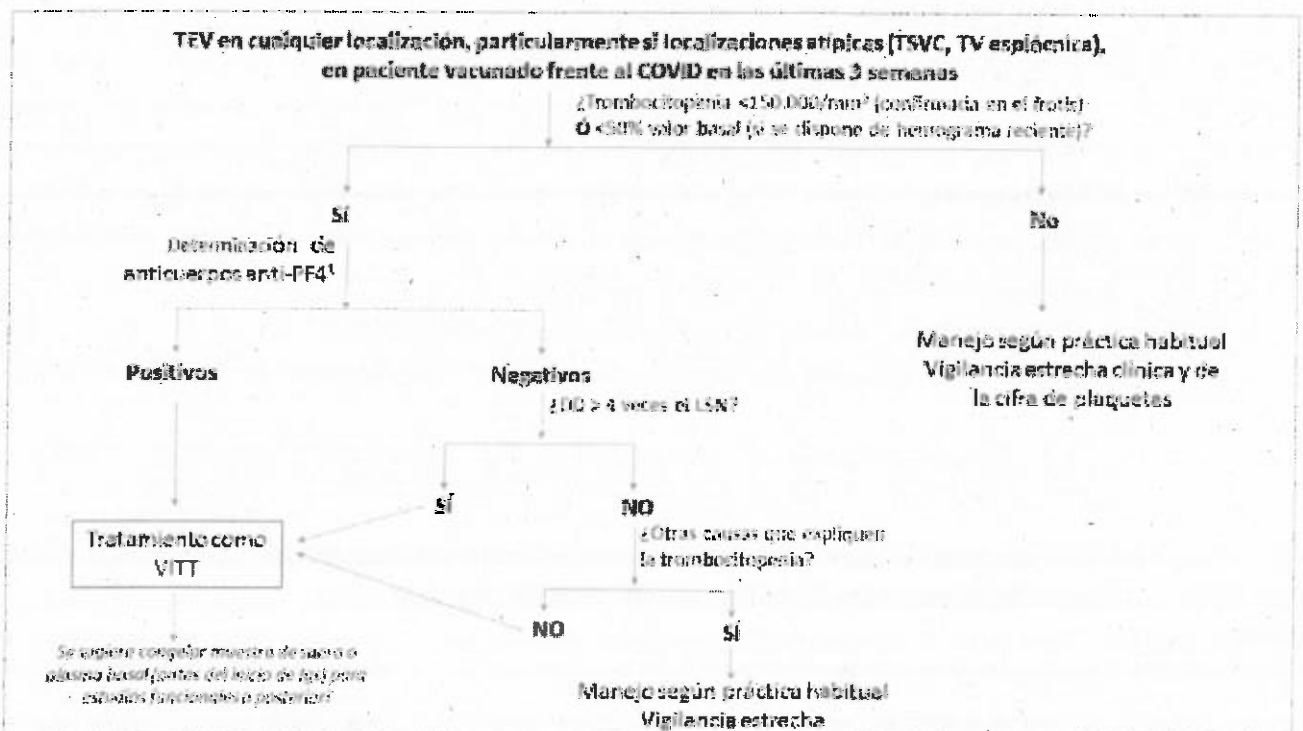
1. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA

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

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

Trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP EEII)	TUMEFACCIÓN DOLOROSA de la extremidad (unilateral o bilateral)	Ecografía venosa de EEII
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	DISNEA , habitualmente de inicio súbito, DOLOR COSTAL de características pleuríticas, expectoración hemoptoica	Angio-TC de tórax

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



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

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

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

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

1. **Hospitalización** con vigilancia estrecha y monitorización de la cifra de plaquetas. Seguimiento por hematólogo con experiencia en trombocitopenia inducida por heparina.
2. En ausencia de sangrado activo clínicamente relevante *, excepto hemorragia cerebral secundaria a infarto venoso, iniciar **tratamiento anticoagulante alternativo a HBPM o HNF** con:

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

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

2 En caso de trombocitopenia $< 30.000/mm^3$ o infarto hemorrágico secundario a TSVC buscar inicialmente rangos inferiores del intervalo terapéutico de TTPA

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

4 Se pueden considerar en pacientes con trombosis "menos graves", sin sangrado activo y que mantienen una cifra de plaquetas $> 50.000/mm^3$

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

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

4. **Asociar tratamiento con:**

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

O bien

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

5. En caso de sangrado activo e hipofibrinogenemia, administrar concentrado de fibrinógeno para mantener niveles > 150 mg/dL.

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

Ante una sospecha de caso, se notificará a la mayor brevedad a <https://www.notificaram.es>.

Se recomienda recoger también el caso completo participando en los registros específicos que se están llevando por las sociedades científicas a nivel español y europeo.

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

Datos del paciente:

- Edad / fecha nacimiento
- Sexo: Mujer Hombre

Ingreso hospitalario: No, Si, fecha

Datos del medicamento:

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

Acontecimiento adverso:

- Descripción, fecha inicio, fecha fin y desenlace.
- Observaciones adicionales:
 - Fecha de inicio de síntomas
 - Fecha de diagnóstico de la complicación trombótica
 - Localización de la trombosis
 - TSVC TV esplacnica Embolismo pulmonar TV MMII otra localización...
 - Método diagnóstico de imagen empleado
 - Angio TC Angio RNM TC RNM Ecografa-doppler Otra técnica_____
 - Cifras de plaquetas y dímero D (al diagnóstico y evolutivo, si se dispone). Cifras de plaquetas basales previas si disponibles.
 - Determinación de anticuerpos anti-PF4 y técnica empleada
 - No realizado
 - Si realizado, en ese caso:

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

RECOMENDACIONES ELABORADAS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA (SEHH), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA (SEN), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA (SETH), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA CLINICA (SEFC), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE RADIOLOGIA MÉDICA (SERAM) Y EL GRUPO DE VACUNAS DE FACME.

Estas recomendaciones se actualizarán en base a la nueva información que se vaya conociendo.