

RECOMENDACIONES RELATIVAS AL SEGUIMIENTO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19.

Fecha: 25 de marzo de 2021

Conocido el resultado del análisis realizado por las agencias europeas de medicamentos sobre los casos de acontecimientos adversos notificados en asociación con la vacuna de AstraZeneca¹ y a la vista de la decisión del Consejo Interterritorial de reanudar la vacunación (24/3/2021), FACME comunica lo siguiente:

- Los datos disponibles indican que **no existe un aumento del riesgo global** de acontecimientos tromboembólicos en las personas vacunadas con la vacuna AstraZeneca. El número global de notificaciones de casos de trombosis y tromboembolismos no indica que se estén produciendo con una frecuencia superior a la esperada en la población general.
- Se han notificado una serie de **casos graves de trombosis asociada a trombocitopenia**, en ocasiones con hemorragia y cuadro de coagulación intravascular diseminada. Entre ellos se incluyen varios casos de trombosis de senos venosos cerebrales. La mayoría han ocurrido entre los 7 y 14 días tras la vacunación. Dada la agregación de casos, el hecho de que se trate de una entidad muy rara y una relación temporal plausible, estos casos resultan **sospechosos de una posible reacción adversa a la vacuna y deben ser objeto de especial atención por parte de los médicos** (ver recomendaciones a continuación). Por lo conocido hasta ahora, este cuadro se desencadenaría por una respuesta inmunitaria frente a plaquetas, con resultado de agregación, trombosis y plaquetopenia, de forma similar a lo que ocurre con la trombocitopenia inducida por heparina.
- En coherencia con una naturaleza inmunitaria de este fenómeno trombótico trombocitopénico, **no se contempla en este momento la restricción del uso de la vacuna en pacientes con factores de riesgo para trombosis**. Además, debe tenerse en cuenta el beneficio de la vacunación para estos pacientes, dado que la enfermedad COVID-19 se asocia, por sí misma, a un aumento de eventos trombóticos.
- **La edad no es en este momento un factor relevante** en el uso de la vacuna AstraZeneca. En este momento, la efectividad demostrada con su uso y la comunicación preliminar de resultados de un ensayo reciente en más de 32.000 participantes con un 20% de los incluidos con ≥ 65 años, indican una buena eficacia en personas mayores y consideramos por tanto oportuno **retirar la restricción por edad**.
- Desde el punto de vista de seguridad, estas sospechas de cuadros de trombosis trombocitopénica, han aparecido en su mayoría en mujeres de menos de 55 años. Sin embargo, este hecho podría estar influido por una mayor representación de mujeres en este rango de edad en los grupos que han recibido dicha vacuna en países que, como el nuestro, tienen un buen funcionamiento del sistema de notificación. En este

¹ AEMPS (18/3/2021). [Vacuna frente a la COVID-19 de AstraZeneca: conclusiones de la evaluación del riesgo de tromboembolismo](https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-tromboembolismo/?lang=en). Accesible en <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacuna-frente-a-la-covid-19-de-astrazeneca-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-tromboembolismo/?lang=en>



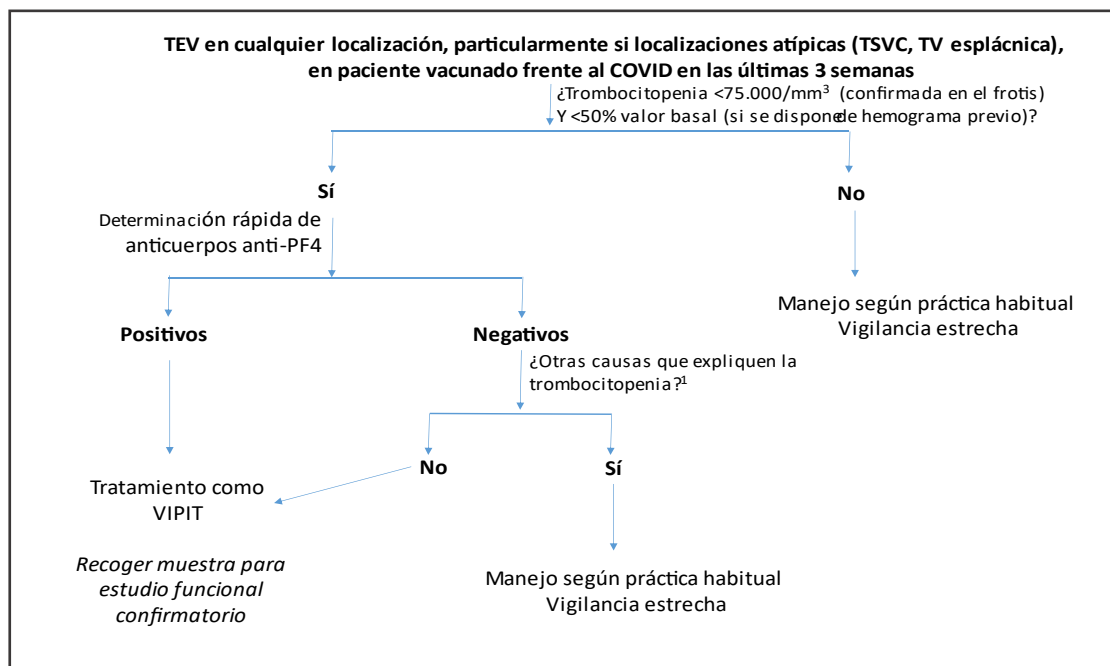
momento no es posible determinar los factores de riesgo para la aparición de esta eventual reacción adversa.

- Desde FACME consideramos **imprescindible continuar con el seguimiento de esta señal de farmacovigilancia** y asegurar la detección de posibles casos, ayudar a que los médicos instauren el tratamiento adecuado y garantizar que todos los casos se documentan y comunican correctamente.

Para ello se establecen las siguientes recomendaciones:

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

Se han notificado algunos casos de trombosis asociada a trombocitopenia en relación temporal con la vacuna de AstraZeneca, la mayoría entre 7 y 14 días tras la vacunación, lo que constituye una señal de farmacovigilancia importante, que está siendo objeto de investigación y seguimiento. En concreto se han comunicado varios casos de trombosis de senos venosos cerebrales o afectación de otros territorios inusuales, como trombosis venosa en territorio esplácnico o trombosis arteriales, asociados a plaquetopenia. Por ello, tal como se recoge en la actual ficha técnica de esta vacuna, los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y/o trombocitopenia. Los vacunados deben ser instruidos para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el tórax, hinchazón de piernas o dolor abdominal persistente después de la vacunación. Además, cualquier persona que después de la vacunación presente síntomas neurológicos, como dolor de cabeza intenso o persistente, o que experimente múltiples pequeños hematomas en la piel (petequias) en un lugar diferente al de la vacunación en el periodo de dos-tres semanas después de la vacunación, debe buscar atención médica inmediata.



¹ Solicitar anticuerpos anti-fosfolípido.

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



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

2.1 Antecedentes

Administración de la vacuna frente a SARS-CoV-2 de AstraZeneca en los 21 días² previos al inicio de los síntomas neurológicos y demostración de plaquetopenia no conocida.

2.2 Resumen

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

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

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

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

2.3 Síntomas y datos de alarma

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

En muchos casos, la causa de la cefalea es un síndrome de hipertensión intracraneal, con cefalea que empeora al tumbarse y es máxima por la mañana, al despertar. Puede acompañarse de visión doble por paresia del sexto nervio craneal y de visión borrosa por el edema de papila asociado. En otros pacientes los síntomas de presentación pueden ser síntomas focales, como pérdida de fuerza o sensibilidad mantenida,

² La mayoría de los casos notificados han aparecido entre 7 y 14 días tras la vacunación. Dada la gravedad del cuadro, se ha considerado adecuado ampliar el periodo de sospecha.



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

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

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

2.4 Diagnóstico

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

Ante la sospecha de esta entidad es necesario realizar un estudio dirigido que permita la evaluación específica del sistema venoso, como la angio-TC cerebral con contraste en fase venosa, la RM y angio-RM cerebral con secuencias para la evaluación del sistema venoso o, en casos aislados, la angiografía cerebral. Si estos estudios están indicados por la sospecha clínica, deben llevarse a cabo sin demora para, bien descartar la entidad, bien demostrarla e iniciar el tratamiento más adecuado a la situación clínica y analítica del paciente.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4. **Asociar** tratamiento con:

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

O bien

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

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

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

RECOMENDACIONES ELABORADAS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGIA Y HEMOTERAPIA (SEHH), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA (SEN), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA (SETH) Y EL GRUPO DE VACUNAS DE FACME

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

