



ESAVI SERIO: SÍNDROME DE TROMBOSIS CON TROMBOCITOPENIA (STT)

SUBSECRETARIA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
DEPARTAMENTO DE INMUNIZACIONES

Actualización al 13 de septiembre 2021



1. INTRODUCCIÓN

Desde mediados de marzo 2021, se han reportado a nivel mundial casos de trombosis asociados con trombocitopenia, posteriores a la inmunización con vacunas de vectores de adenovirus, como lo son la vacuna del laboratorio AstraZeneca (Vaxzevria) y del laboratorio Johnson & Johnson (Janssen) [1-3].

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como también, el Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), realizaron una evaluación detallada de estos casos, concluyendo que existe una relación causal entre el evento y la administración de la vacuna y que estos deben incluirse como efectos secundarios muy raros, para ambas vacunas antes mencionadas [4-7].

Este cuadro clínico se ha denominado Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT), también llamado Trombocitopenia Trombótica Inmune inducida por la Vacuna (VITT, por sus siglas en inglés) y a pesar de que la etiología no se encuentra totalmente dilucidada, la hipótesis más aceptada es que sería un cuadro inmunomediado [1,2].

El mecanismo fisiopatológico más estudiado es similar al de la Trombocitopenia inducida por heparina (HIT, por sus siglas en inglés), lo que se fundamenta en el hallazgo de anticuerpos anti-PF4 en aquellos individuos que han presentado STT. De forma general, la presencia de estos anticuerpos gatillarían una serie de reacciones e interacciones que derivarían en una masiva activación plaquetaria, produciendo finalmente una disminución del recuento de plaquetas y generando un estado protrombótico [1,2,8-10].

A continuación, se describen las principales recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del STT, de acuerdo con la evidencia científica disponible hasta la fecha.

2. DIAGNÓSTICO

Los casos de STT suelen presentarse entre **4-30 días posteriores a la administración de vacunas de vectores de adenovirus (AstraZeneca o Janssen)**, con signos y/o síntomas de tromboembolismo, los que se presentan en la siguiente tabla [1, 11-13, 15].

Tabla 1: Signos y/o síntomas sugerentes de trombosis o tromboembolismo y métodos diagnósticos específicos para la confirmación del cuadro. (Fuente: Adaptado de las Recomendaciones de la Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas [15])

Localización	Signos/síntomas	Prueba confirmatoria
Trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC)	<ul style="list-style-type: none"> - CEFALEA severa y persistente - Náuseas y/o vómitos - Trastorno de la marcha - Visión borrosa - Convulsiones - Afasia y/o ataxia - Alteración del estado de conciencia <p>*Puede existir HIC significativa</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TC cerebral con contraste - RM cerebral con contraste
Trombosis venosa esplácnica	<ul style="list-style-type: none"> - DOLOR ABDOMINAL agudo y persistente - Náuseas y/ vómitos - Diarrea - Fiebre - Hemorragia gastrointestinal (melena) 	<ul style="list-style-type: none"> - TC abdominal con contraste -Angio-TC abdominal
Trombosis venosa profunda (TVP)	<ul style="list-style-type: none"> - TUMEFACCIÓN, DOLOR y/o EDEMA de la extremidad afectada 	<ul style="list-style-type: none"> - Ecografía Doppler
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	<ul style="list-style-type: none"> - DISNEA - Dolor torácico - Hemoptisis 	<ul style="list-style-type: none"> - TC tórax

TC: Tomografía computarizada; RM: Resonancia magnética; HIC: Hemorragia intracraneal
Fuente: Adaptado de recomendaciones de la FACME [15]

Si la trombosis es confirmada y existe una relación temporal con la vacunación, entonces se deben realizar exámenes de laboratorio, específicamente, contar con un hemograma en todos estos casos, se sugiere, además, realizar pruebas de dímero D y fibrinógeno [1,2,11-18].

La presentación **típica de los parámetros de laboratorio y altamente sugerentes de STT** incluyen [1, 14-15]:

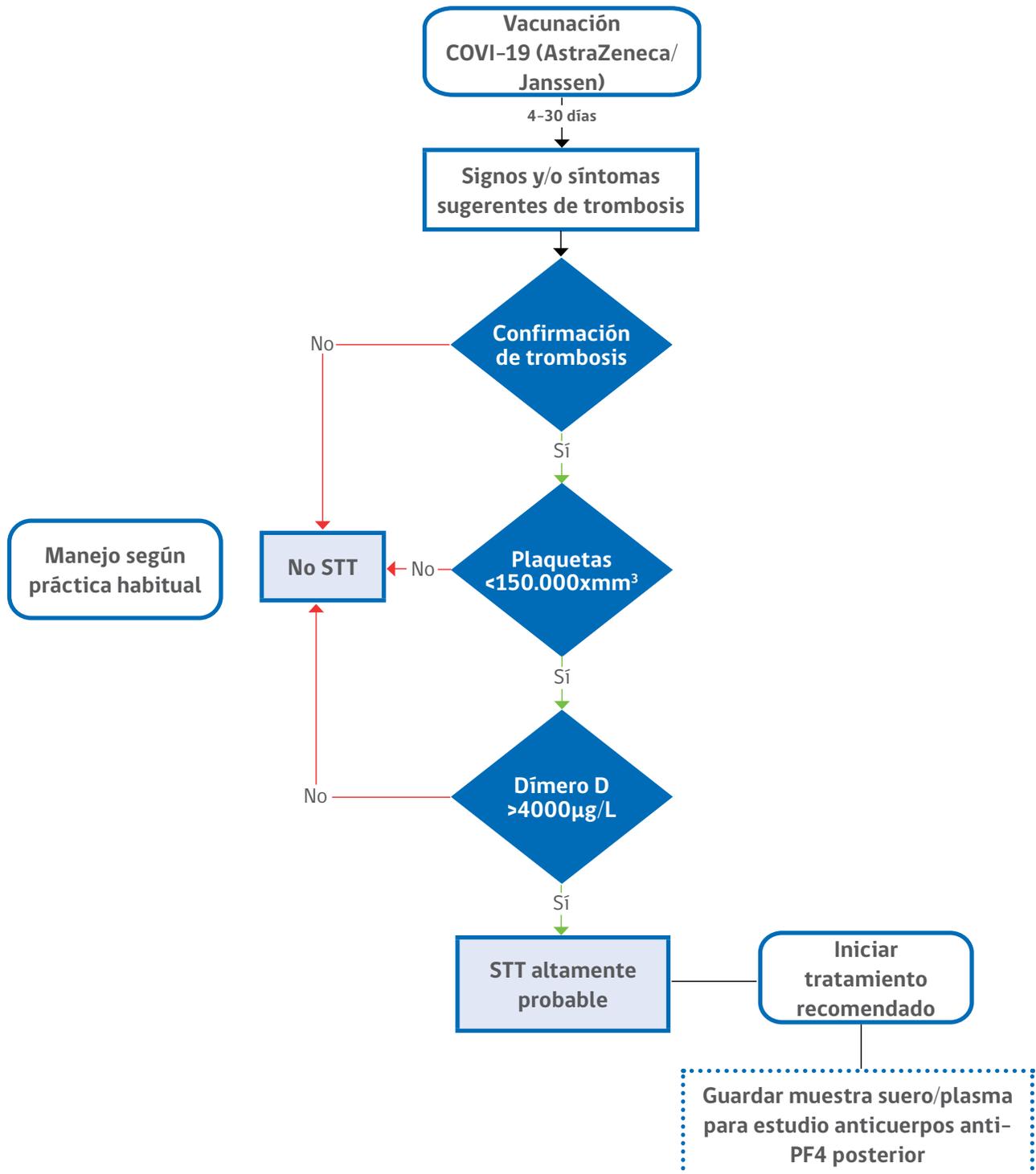
- Bajo recuento de plaquetas (<150.000 x mm³)
- Dímero D elevado aproximadamente 4 veces el límite superior del rango normal (>4.000µg/L)
- Fibrinógeno normal o levemente disminuido. Fibrinógeno muy disminuido (<1,5 g/L) es una señal de empeoramiento del cuadro.

Adicionalmente, y como prueba confirmatoria, es posible realizar la determinación de **anticuerpos anti-PF4**. No obstante, debido a que el resultado puede demorar varios días y a que existe una limitada disponibilidad de esta prueba en nuestro país, **no se considera necesaria para iniciar el tratamiento recomendado para el STT** [1,11-13]. Se sugiere guardar una muestra de suero o plasma del paciente antes de iniciar el tratamiento, en caso de tener la posibilidad posterior de realizar esta prueba [15,17].

La trombosis de los senos venosos cerebrales y trombosis esplácnica, acompañadas de trombocitopenia, sugieren un diagnóstico altamente probable de STT. En caso de que el paciente presente un recuento normal de plaquetas, sin embargo, la sospecha de STT siga siendo alta, entonces, se debe comprobar al menos una vez al día este parámetro de laboratorio [1,15].

Las recomendaciones para el diagnóstico de pacientes con sospecha de STT se resumen y presentan en la Figura 1 [1-3, 8, 11-18].

Figura 1: Algoritmo diagnóstico de pacientes con sospecha de STT.



Fuente: Elaboración Propia, PNI-MINSAL 2021

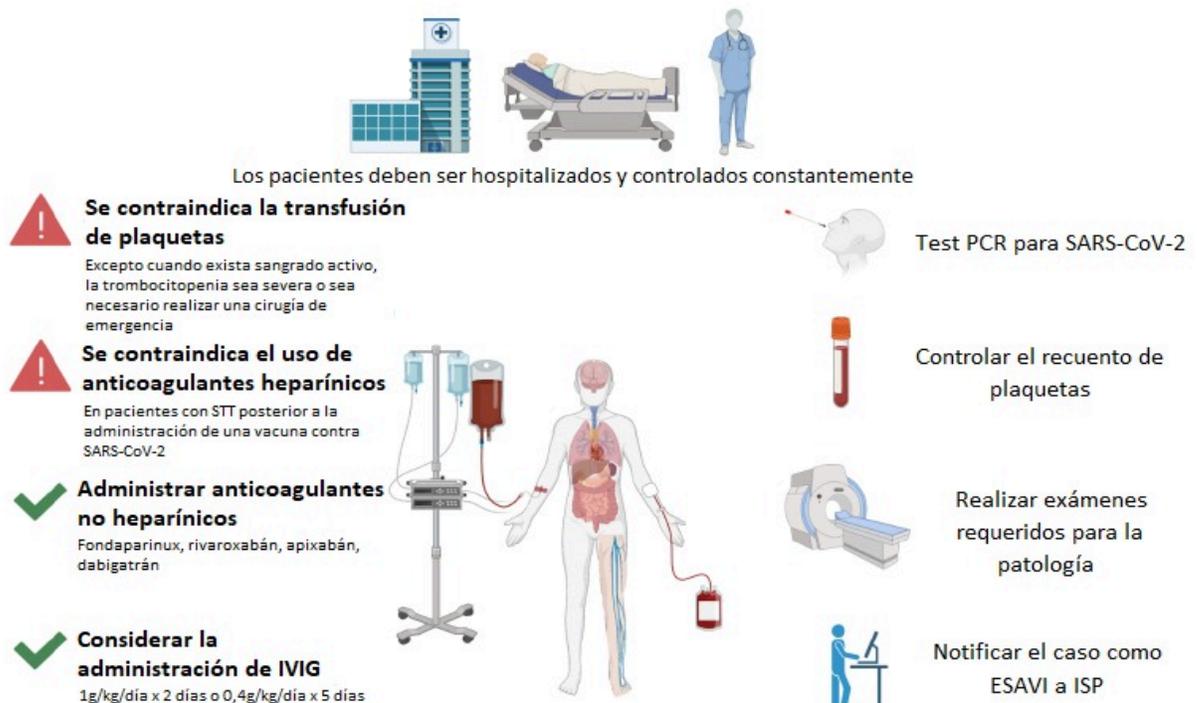
3. TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con STT requiere una evaluación multidisciplinaria, por lo que se sugiere que todos estos casos incluyan a un hematólogo especialista entre el equipo clínico [1, 12-14]. De igual manera, las recomendaciones internacionales para el tratamiento de este son las siguientes:

- a) **Administrar inmunoglobulina intravenosa (IVIG)** inmediatamente, en una dosis de 1g/kg/día por 2 días [1,3, 12-20].
- b) **Administrar anticoagulantes no heparínicos**, como fondaparinux, o también los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) entre los que se encuentra el rivaroxabán, apixabán y dabigatrán, de acuerdo con la disponibilidad del establecimiento, las especificaciones del fármaco y las características propias del paciente [1,3, 12-19].
- c) Considerar plasmaféresis en pacientes refractarios al tratamiento o con contraindicación de uso de inmunoglobulina. Debe ser realizada a diario por 5 días, el periodo puede aumentar si no hay un rápido aumento del recuento de plaquetas [21-22].
- d) Considerar el uso de esteroides, si el recuento de plaquetas es $<50.000 \times \text{mm}^3$ [12, 14].
- e) **Se contraindica el uso de heparina** no fraccionada (HNF) y de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) [1,3, 12-18].
- f) **Se contraindica la transfusión de plaquetas**, excepto cuando exista sangrado clínicamente relevante o en situaciones en las que sea necesario realizar una cirugía de emergencia [1-2, 12-15, 18].

En resumen, las recomendaciones de tratamiento para pacientes con diagnóstico de STT se presentan en la Figura 2 [1].

Figura 2: Manejo clínico de pacientes con diagnóstico de STT.



Fuente: Adaptado y traducido de Guía Clínica STT de OMS [1].

4. NOTIFICACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA CONTINUACIÓN DE ESQUEMA

Todos los profesionales de la salud deben estar alerta a los signos y síntomas mencionados anteriormente. Ante una sospecha de STT, el caso debe ser notificado inmediatamente al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)

La notificación de un ESAVI se debe realizar por medio del formulario ESAVI-EPRO en línea a través de la página web: <http://esavi.minsal.cl/>. Cuando no se pueda notificar a través del sistema online, de forma excepcional se podrá realizar la notificación del ESAVI, a través del formulario manual, descargándolo de la página vacunas.minsal.cl, link: <http://vacunas.minsal.cl/informacional-profesional/farmacovigilancia-en-vacunas/>, esta notificación se debe enviar al correo del ISP: esavi@ispch.cl, con copia a la referente del PNI en la SEREMI de Salud correspondiente [23].

De acuerdo a las recomendaciones de la OMS, la segunda dosis está contraindicada en personas que han experimentado trombosis arterial o venosa con trombocitopenia después de la inmunización con vacunas de vectores virales, por lo tanto, para completar el esquema de vacunación de estos usuarios, se deben seguir los lineamientos que el Ministerio de Salud dispuso en el documento “Esquema Heterólogo AstraZeneca/Pfizer para completar vacunación en menores de 45 años que recibieron 1º dosis de Astrazeneca”, para la administración de segunda dosis [1, 24].

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Organization (WHO). Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). 19 July 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342999>.
- [2] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384(22):2092–2101.
- [3] Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol*. 2021; 107(2):173–180.
- [4] 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. 20 April 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- [5] European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 April 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- [6] World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine (Vaxzevria and Covishield). 16 April 2021. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield))
- [7] World Health Organization (WHO). Statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) on safety signals related to the Johnson & Johnson/Janssen COVID-19 vaccine. 19 May 2021. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/19-05-2021-statement-gacvs-safety-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine>
- [8] Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2202–2211.
- [9] McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun*. 2021; 121:102662.
- [10] Huynh, A., Kelton, J.G., Arnold, D.M. et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* (2021).
- [11] Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome. 18 May 2021. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>
- [12] International Society on Thrombosis and Haemostasis. Interim Guidance for the Diagnosis and Treatment on Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. 20 April 2021. Disponible en: https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ISTH_VITT_Guidance_2.pdf
- [13] United Nations. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vected COVID-19 Vaccinations. 19 May 2021. Disponible en: https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf

- [14] British Society of Haematology. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focused on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus vaccination. Updated guidance on management. Version 1.7. Available at: <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt20210420.pdf>, accessed 23 April 2021.
- [15] Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a COVID-19. Versión 5. 9 junio 2021. Disponible en: https://facme.es/wp-content/uploads/2021/06/VACUNAS-COVID-Y-EVENTOS-TROMBO%C3%81TICOS-FACME-V5_20210609rev.pdf
- [16] Avendaño-Solá C, Cámara R, Castellanos M, Ezpeleta D, García-Azorín D, Martínez CI, et al. Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia*. 2021; 36(6):451-461
- [17] Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost*. 2021; 19(6):1585-1588.
- [18] Pai M, Chan B, Stall NM, et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following adenovirus vector COVID-19 vaccination. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table*. 2021;2(17)
- [19] Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz WR, Greeve I. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol*. 2021; 22:1-3.
- [20] Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 9 June 2021
- [21] Rock G, Weber V, Stegmayr B. Therapeutic plasma exchange (TPE) as a plausible rescue therapy in severe vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Transfusion and Apheresis Science*. 28 May 2021.
- [22] Onuoha C, Barton KD, Wong ECC, Raval JS, Rollins-Raval MA, Ipe TS, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion*. 2020;60(11):2714-2736.
- [23] Ministerio de Salud de Chile. Implementación de la Farmacovigilancia para las vacunas SARS-CoV-2 en Chile. 2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/IMPLEMENTACI%C3%93N-DE-LA-FARMACOVIGILANCIA-PARA-vacunas-SARS-Cov-2-VF.pdf>
- [24] Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Esquema heterólogo AstraZeneca/Pfizer para completar vacunación de menores de 45 años que recibieron 1º dosis de AstraZeneca. 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/ESQUEMA-ASTRAZENECA-2.pdf>



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile



PLAN DE ACCIÓN
CORONAVIRUS
COVID-19