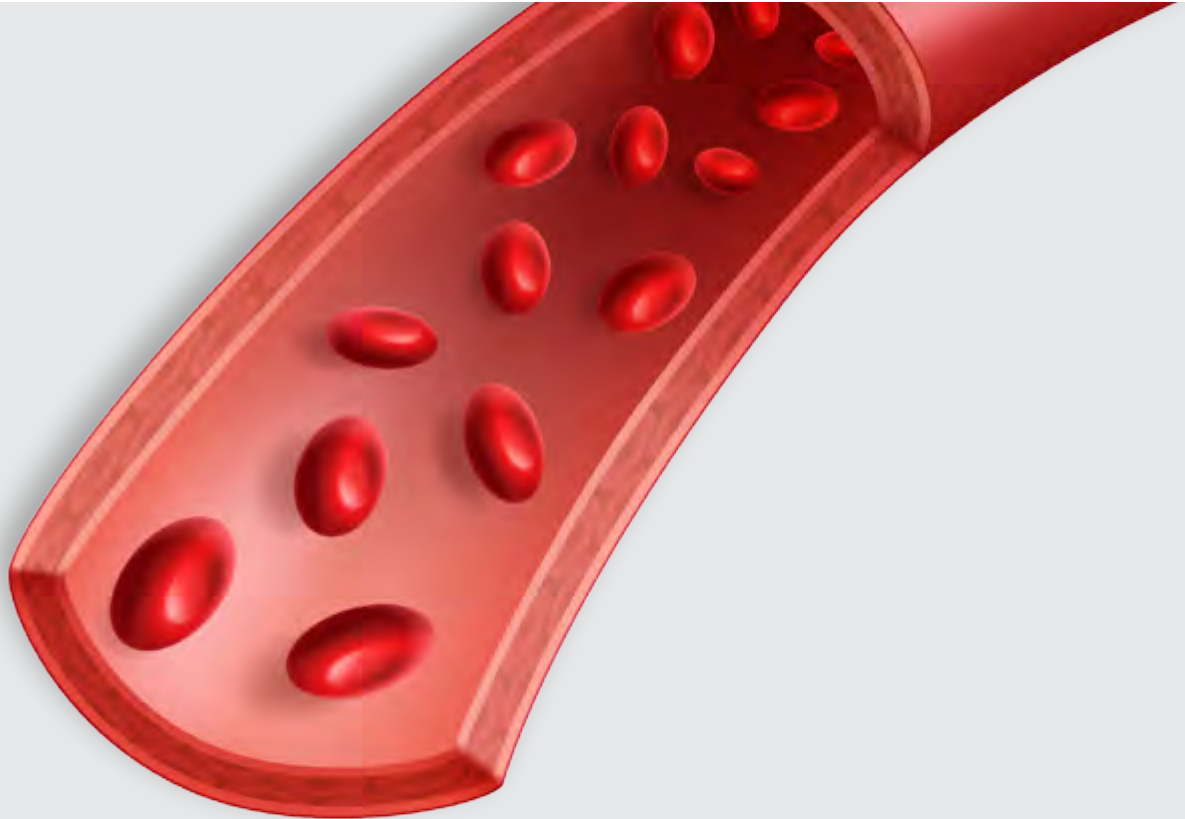


► Síndrome de Trombosis con trombocitopenia posvacunal (TTS) también conocido como Trombocitopenia trombótica inmunomediada inducida por vacunas (VITT)



Síndrome de Trombosis con trombocitopenia posvacunal (TTS) también conocido como Trombocitopenia trombótica inmunomediada inducida por vacunas (VITT).



Cátedra de Enfermedades Infecciosas: Dra. Carolina Scasso, Prof. Dr. Julio Medina.

Unidad de Hemostasis y Trombosis:

Cátedra de Hematología: Prof. Dra. Cecilia Guillermo, Asist. Dra. Mariana Lorenzo, Asist. Dra. María Noel Spangenberg

Clínica Médica C: Prof. Agda. Rosario Martínez, Prof. Adjta. Dra. Valentina Mérola, Asist. Dra Carina Pizzarosa

Departamento de Laboratorio Clínico: Prof. Adj. Paola Turcatti.

Departamento de Medicina Transfusional: Prof. Dr. Ismael Rodríguez

Hospital de Clínicas-Facultad de Medicina-UDELAR

Este es un documento dinámico, actualizado al 21 de abril de 2021. Debido al continuo surgimiento de evidencia, se sugiere revisar la literatura en forma regular.

» Introducción

La enfermedad por el nuevo Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) se ha asociado, con una alta morbi-mortalidad. De acuerdo al panel de coronavirus (COVID-19) de la OMS hay al día de hoy, más de 142.000.000 casos y 3.000.000 muertes documentadas en todo el mundo⁽¹⁾. La necesidad de producir vacunas que detengan el avance de esta enfermedad ha determinado, con una velocidad sin precedentes, el surgimiento y la aprobación por las agencias regulatorias internacionales, de vacunas con diversos mecanismos de acción. Es lógico, entonces, que a medida que millones de personas son vacunadas a nivel mundial (más de 800.000.000 al 21/4)⁽¹⁾ y con un estrecho seguimiento desde la farmacovigilancia, surjan eventos adversos de menor o mayor severidad y cuya relación causal con las vacunas obliga al avance continuo del conocimiento científico.

Es así que en marzo 2021, comienzan a surgir alertas sobre eventos extremadamente raros posvacunales, que asocian trombocitopenia y trombosis –en territorios vasculares inusuales como la circulación venosa cerebral y la circulación venosa esplácnica, con activación global de la coagulación (demostradas en resultados de laboratorio). Esto motivó que Greinacher, A. y cols. estudiaran 11 pacientes provenientes de Alemania y Austria, detectando por ELISA¹ anticuerpos contra el complejo anti FP4-Heparina, similares a los hallados en

la Trombocitopenia inducida por Heparina (HIT)^(2, 3)

Recientemente, el 9 de abril de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés), en su actualización del Informe público de evaluación de Vaxzevria (vacuna de AstraZeneca contra la COVID-19²), incluyó a la **trombosis combinada con trombocitopenia** en la lista de reacciones adversas a esta vacuna y la cataloga como muy rara (definida como tal a la reacción adversa que tiene una incidencia < 1/10.000).⁽⁴⁾ La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos de la Salud del Reino Unido (MHRA por sus siglas en inglés), en su informe semanal del 8 de abril, también declaró que existe evidencia más sólida que asocia a la vacuna contra la COVID-19 de AstraZeneca con trombosis asociada a trombocitopenia⁽⁵⁾, si bien la cataloga como un evento extremadamente raro y poco probable que ocurra.^(6, 7)

En Europa, al 4 de abril, habían sido reportados al menos 169 casos de trombosis venosa cerebral y 53 casos de trombosis venosa esplácnica. A esa fecha se habían vacunado 34 millones de personas con Vaxzevria en los países de la Unión Europea y el Reino Unido.⁽⁸⁾ Esto nos da una incidencia de aproximadamente 6 casos por millón de vacunados.

En los países de la Unión Europea, Vaxzevria se utilizó en su mayoría en personas entre 18 y 64 años, dado que se argumentó inicialmente, que no había evidencia suficiente de su efectividad en mayores de 65 años. Por ejemplo, en Alemania el 86% de los inmunizados con esta vacuna son menores de 60 años.⁽¹¹⁾ Los grupos priorizados para la vacuna fueron los tra-

¹ ELISA Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

² También conocida como AZD122 o ChAdOx1-S nCov-19 [recombinante, con vector de adenovirus de chimpancé no replicante, que codifica la glicoproteína Spike (S) del SARS CoV 2. (4)

bajadores esenciales, el personal de salud, docentes, con una alta proporción de mujeres. En Noruega al 20 de marzo, cuando se suspendió la vacunación con Vaxzevria, se habían inmunizado 132.686 personas menores de 65 años con la primera dosis, de las cuales 78% eran mujeres. En 5 mujeres jóvenes (de entre 32 y 54 años), todas personal de salud, se reportaron casos de trombosis en territorios vasculares infrecuentes asociada a plaquetopenia, de ellas, 3 fallecieron.^(3, 9) En Alemania se efectuaron 2.945.125 inmunizaciones al 2 de abril. Según datos del Instituto Paul Ehrlich, entidad reguladora médica alemana, las notificaciones de trombosis asociada a trombocitopenia ascienden a 1 caso cada 100.000 vacunaciones, (total 29 casos, de los cuales 23 correspondían a trombosis venosas cerebrales). Sin embargo, resaltan que se trata de notificaciones, y no se puede sacar conclusiones sobre la frecuencia real este fenómeno a partir de ellas, se sigue investigando para determinar si existiría una relación causal entre estos eventos.⁽¹¹⁾

En el Reino Unido, por el contrario, Vaxzevria se utilizó en su mayor parte en personas mayores de 65 años.⁽³⁾ En su último reporte, que incluye los datos al 31 de marzo, la MHRA informó 79 casos de trombosis asociada a trombocitopenia, luego de la primera dosis de esta vacuna, en 20,2 millones de vacunados, (incidencia ~4 cada millón de inmunizaciones). En la gran mayoría de estos casos se trató de trombosis venosas cerebrales (44) y en el 65% afectó a mujeres (51 casos). El rango de edad de los casos fue de 18-79 años. De estos fallecieron 19 personas, de las cuales 11 tenían menos de 50 años y 3 menos de 30 años. Catorce de las 19 personas fallecidas tuvieron trombosis venosa cerebral asociada a trombocitopenia.^(5, 7)

En Estados Unidos, surgieron datos similares relacionados con el uso de la vacuna Ad26.COV2.S (de Johnson & Johnson [Janssen]), de una sola dosis. El 13 de abril, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades y la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (CDC y la FDA respectivamente, por sus siglas en inglés) anunciaron que se detuvo la inmunización con esta vacuna, dada la aparición de casos de TTS. Para esa fecha habían recibido la vacuna de Janssen 6,8 millones de personas, en 6 mujeres, de entre 18 y 48 años, se diagnosticó trombosis venosa cerebral y trombocitopenia. Incidencia aproximada un caso cada millón de vacunados. Los síntomas se iniciaron entre 6 y 13 días desde la vacunación.⁽¹²⁾

Si bien no se han identificado factores de riesgo para este síndrome,^(6, 14, 15, 16) los datos disponibles, sugieren que tendría una incidencia mayor en los grupos de adultos jóvenes,^(6, 16) a diferencia de lo que ocurre con el riesgo de presentar una evolución grave por la COVID-19 que aumenta en forma marcada en los adultos mayores. Por esto, varios países restringieron el uso de la vacuna de AstraZeneca a las personas con mayor riesgo de morir o tener una evolución grave por la COVID-19, en general, los mayores de 65 años. En este sentido, si bien la EMA no desaconseja la vacunación en ningún grupo de edad, la Comisión Permanente de Vacunación de Alemania (STIKO por sus siglas en alemán) anunció el 30 de marzo, que se inoculará con Vaxzevria sólo a los mayores de 60 años⁽¹¹⁾, medidas similares se adoptaron en otros países europeos (Francia > 55 años, Suecia y Finlandia > 65 años e Islandia > 70 años).⁽³⁾ El Comité Asesor Nacional de Inmunizaciones (NACI) de Canadá recomendó que esta vacuna no fuera utilizada en menores de 55 años mientras que se profundizan los estudios sobre la TTS,⁽¹³⁾ y el Comité

conjunto de vacunas e inmunizaciones del Reino Unido (JCVI por sus siglas en inglés) sugiere, siempre que haya disponibilidad, se use otra vacuna en los menores de 30 años que no posean comorbilidades. ⁽⁶⁾ .

En cuanto al sexo, si bien se ha visto una mayor incidencia en el sexo femenino, falta aún evidencia más robusta para cuantificar esta mayor predisposición, debe tenerse en cuenta que la vacunación ha sido mayor en mujeres y que se ha visto casos en el sexo masculino. ⁽¹⁶⁾

En nuestro país, de acuerdo a la información con la que se cuenta a la fecha, se recomienda la vacunación con AstraZeneca ChAdOx1 nCov-19 en mayores de 60 años.

» Etiopatogenia propuesta

A pesar del poco tiempo transcurrido, varios nombres han sido sugeridos para esta entidad. El 16 de abril el Comité Global Asesor sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por sus siglas en inglés) de la OMS, lo denomina Síndrome de Trombocitopenia y Trombosis (TTS por sus siglas en inglés) relacionado con vacuna. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH, por sus siglas en inglés), la denomina trombocitopenia trombótica inmunomediada, inducida por vacunas (VITT), siguiendo a Gerinacher A., que como vimos fue quien la describió y propuso esta denominación. Si bien los casos iniciales surgieron luego de la inmunización con la vacuna de AstraZeneca, como fue visto también han surgido casos similares con la vacuna contra la COVID-19 de Janssen, por lo cual, en este momento del co-cimiento, no puede excluirse que exista un mecanismo “específico de la plataforma

vacunal” o sea relacionado con las vacunas con adenovirus como vector viral.⁽¹⁶⁾

Como ya hemos adelantado, Greinacher y cols. reunieron 11 casos de pacientes que tuvieron trombocitopenia y trombosis en territorios vasculares inusuales entre 5 y 16 días después de la vacunación con Vaxzevria (algunos en más de un territorio). De estos 11 pacientes 9 fueron mujeres y 9 presentaron trombosis venosa cerebral. Es de notar, que ninguno de los casos había recibido heparina con anterioridad. En nueve de los casos analizados se buscó anticuerpos contra el complejo factor plaquetario 4 (PF4) – heparina por ELISA y se realizaron pruebas funcionales de activación plaquetaria en presencia de PF4, siendo estas intensamente positivas en todos los casos. Por tratarse de un centro de referencia se recibieron muestras de otros pacientes con clínica compatible y a quienes se les había detectado anticuerpos contra el PF4, a las cuales les realizó pruebas funcionales de activación plaquetaria que fueron positivas en 28 casos. Los sueros mostraron activación plaquetaria con el buffer empleado que se intensificaba por la presencia de PF4, pero no por la de heparina, de hecho, la presencia de HBPM en bajas dosis en la mayoría, inhibía la activación plaquetaria. ⁽²⁾ Por estas características analíticas los autores concluyen que la reacción inmune probablemente inducida por la vacuna es similar a la HIT autoinmune. ⁽²⁾

En forma concordante, Schultz NH y cols., reportaron 5 casos en trabajadoras de la salud del Hospital Universitario de Oslo, que se presentaron entre 5 y 10 días después de la inmunización con la primera dosis de Vaxzevria con trombosis venosas y trombocitopenia. Cuatro de los 5 casos correspondieron a trombosis venosa cerebral, de los cuales tres fallecieron, el

restante a una trombosis de venas esplácnicas. Los 5 casos presentaron niveles marcadamente altos de anticuerpos contra el complejo PF4 por ELISA (valores cromatográficos 2,9 a 3,8; los autores destacan en los pacientes con HIT clásica son raros los valores >2), y al igual que en la serie de Greinacher, fueron inhibidos en presencia de heparina. ⁽⁹⁾

Se plantea que la vacuna desencadenaría la respuesta inmune, con la consiguiente reacción inflamatoria que llevaría a la producción de los anticuerpos contra el PF4 ^(2, 8, 17). Estos anticuerpos inducirían una activación plaquetaria masiva por activación del receptor Fcγ, al igual que sucede en la HIT. Se requieren más estudios para determinar si estos autoanticuerpos se generan como resultado del potente estímulo inflamatorio inducido por la vacunación o si la vacuna induce directamente la formación de los anticuerpos que activan las plaquetas al producir una reacción cruzada con PF4. ^(2, 17)

Greinacher planteó en sus estudios iniciales que las interacciones entre los adenovirus de la vacuna y las plaquetas o entre la vacuna y el PF4 podrían tener un papel en la patogénesis de este cuadro. También hipotetizó que el ADN libre en la vacuna podría actuar en la patogénesis, dado que se ha demostrado que tanto las moléculas de ADN como de ARN forman complejos con el PF4 que se une a anticuerpos en pacientes con HIT. ⁽²⁾

Estos autores planteaban que el TTS podría ser una reacción idiosincrática a la primera exposición a estas vacunas vectoriales de adenovirus, ⁽⁶⁾ y que la infección previa por SARS-C CoV2 no predispondría a esta reacción adversa. ⁽³⁾

El 20 de abril, Greinacher y colaboradores

publican nuevos resultados basados en estudios biofísicos que muestran formación de complejos entre PF4 y constituyentes de la vacuna que incluyen proteínas víricas que son reconocidas por los anticuerpos que generarían TTS. Por otra parte, el EDTA, uno de los constituyentes de la vacuna, aumentaría la permeabilidad de la microvasculatura, y finalmente se produciría una reacción inflamatoria aguda con activación de neutrófilos y formación de NETs (neutrophil extracellular traps, o trampas extracelulares de neutrófilos) potenciando la respuesta protrombótica en TTS. ⁽²⁶⁾

» Diagnóstico

En primer lugar, se destaca la baja probabilidad de este tipo de eventos, aún más en la población mayor de 60 años que ha sido la definida en nuestro país para recibir esta vacuna.

El hilo conductor es el cuadro clínico en relación temporal con la vacunación.

Estos cuadros se presentan entonces con trombocitopenia acompañada de trombosis en territorios vasculares inusuales, generalmente venosos y signos de activación global de la coagulación. El evento más reportado es la trombosis venosa cerebral, aunque también se ha descrito trombosis de venas esplácnicas, tromboembolismo pulmonar, eventos trombóticos arteriales y coagulación intravascular diseminada. ^(5, 21) Se han reportado casos de hiper-fibrinólisis y hemorragias. ⁽¹⁴⁾

Síntomas de sospecha: cefalea intensa, persistente que no cede con AINEs, visión borrosa, signos focales neurológicos, disnea, dolor torácico, dolor abdominal, ede-

ma y rubor de una extremidad o palidez y frialdad de una extremidad, petequias alejadas del sitio de inoculación que se presentan entre 4 y 20 días desde la inmunización (en general, dentro de los 14 días). Cualquier paciente con estas manifestaciones clínicas debe derivarse a un centro hospitalario para descartar un TTS. ^(19, 23)

Exámenes de Laboratorio: hemograma con lámina periférica para confirmar la trombocitopenia y descartar otras posibles causas de trombocitopenia. Si las plaquetas son menores a $150 \times 10^9/L$ [o bien, si las plaquetas son menores a $150.000/mm^3$], solicitar D-Dímeros, crisis completa con fibrinógeno de Clauss⁽¹⁴⁾ y pruebas de imagen, dirigidas según la clínica, para confirmar trombosis. ^(17, 19)

Diagnóstico de laboratorio presuntivo de TTS: trombocitopenia aislada confirmada con LP + DD elevados + fibrinógeno normal o bajo + confirmación de trombosis en las pruebas de imagen. ⁽¹⁹⁾

Diagnóstico de certeza: NO SE REQUIERE PARA COMENZAR TRATAMIENTO

Identificación de anticuerpos contra el complejo PF4 – heparina por ELISA en ausencia de contacto con heparina. Si bien no se realiza en nuestro país en el momento actual, es posible la derivación al exterior para su determinación, siendo en ese caso útil para realizar diagnóstico retrospectivo, por lo que se sugiere guardar muestra (suero) para dicho fin o derivación según indicaciones del MSP.

La prueba de anticuerpos es muy sensible para el diagnóstico si es positivo se confirma la TTS, si es negativo, es poco probable que se trate de TTS. ^(17, 19)

LP: lámina periférica, DD: D-Dímeros.

El Grupo ad-hoc de la Sociedad Británica de Hematología resalta que además es característico encontrar niveles bajos de fibrinógeno y muy elevados de D-dímeros, superiores a los esperados para un tromboembolismo venoso (TEV) (en el orden de 4 veces el valor de corte para TEV).⁽¹⁴⁾ Además, informa que los anticuerpos anti PF4 pueden ser detectados por ELISA pero no siempre por otras pruebas.⁽¹⁴⁾

La positividad débil o moderada de una prueba de antígenos PF4 – heparina no confirma la presencia de anticuerpos potencialmente inducidos por vacunas, y debería complementarse con pruebas funcionales de activación plaquetaria, que no se realizan actualmente en nuestro país y

son de dificultosa derivación por el tipo de muestra requerida.⁽²⁾

La Sociedad para la Investigación de Trombosis y Hemostasia de Alemania (GTH por sus siglas en alemán) recomienda que independientemente de los resultados de las pruebas para diagnóstico de TTS, se deben descartar otras causas de trombocitopenia y / o trombosis, ej.: microangiopatías trombóticas (PTT, aHUS), Trombocitopenia Inmune (TI), Síndrome antifosfolipídico (SAF), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, neoplasias ocultas incluyendo las hematológicas. ⁽¹⁷⁾

» Tratamiento

Es fundamental tener un alto nivel de sospecha para iniciar un tratamiento precoz y adecuado.

El tratamiento consiste en evitar las transfusiones plaquetarias y el uso de heparina. Se debe iniciar tratamiento con inmunoglobulinas y/o corticoides y anticoagulantes orales directos (Apixabán o Rivaroxabán) o Fondaparinux

Las recomendaciones de diferentes sociedades científicas para el tratamiento de un caso probable comprenden los siguientes puntos: ^(14, 17, 20)

1. Ingreso hospitalario para estudio, seguimiento y tratamiento. Interconsulta con hematólogo.
2. Administrar inmunoglobulina intravenosa (IGIV) único tratamiento dirigido a modificar la evolución de la enfermedad. Su indicación no depende del nivel de trombocitopenia. La dosis a emplear es de 1g/kg, dividida en dos días. Podrá repetirse dependiendo del riesgo de hemorragia y trombosis.
3. Evitar transfusiones de concentrados de plaquetas. Las excepciones serían: sangrado activo clínicamente relevante o necesidad de un procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado.
4. Evitar el uso de heparina.
5. Consulta con Hemoterapia para mantener el fibrinógeno por encima de 1-1,5g/L.
6. En presencia de trombosis con fibrinógeno > 1-1,5 g/L, PLT >30.000/mm³ y en ausencia de sangrado³, iniciar anticoagulación.
7. Se recomienda Fondaparinux, Rivaroxaban o Apixaban.
8. Corticoesteroides si las PLT < 50.000/mm³
9. Recambio plasmático precoz si las PLT < 30.000/mm³ luego de la IGIV y los corticoides
10. No se recomienda el uso de análogos de receptor de trombopoyetina.
11. No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios.
12. En caso de trombocitopenia con D-Dímeros aumentados sin trombosis, considerar tromboprolifaxis con los anticoagulantes no heparínicos ya descritos, evaluando el riesgo de sangrado y trombosis.
13. Los antagonistas de la vitamina K están contraindicados. ⁽²⁾

³ A excepción del infarto hemorrágico del SNC por trombosis venosa (19)

Puntos esenciales del tratamiento de la trombosis en pacientes con TTS probable o confirmado

1. Consulta con hematólogo (presencial o por telemedicina)
2. IVIG 1 g/kg por 2 días en los casos graves de trombosis
3. No usar heparina
4. Anticoagulantes de primera línea: rivaroxaban, apixaban
5. No transfundir concentrados de plaquetas (salvo excepciones)

Tomado de: Pai M et al. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination. Ontario COVID-19 Science Advisory Table.

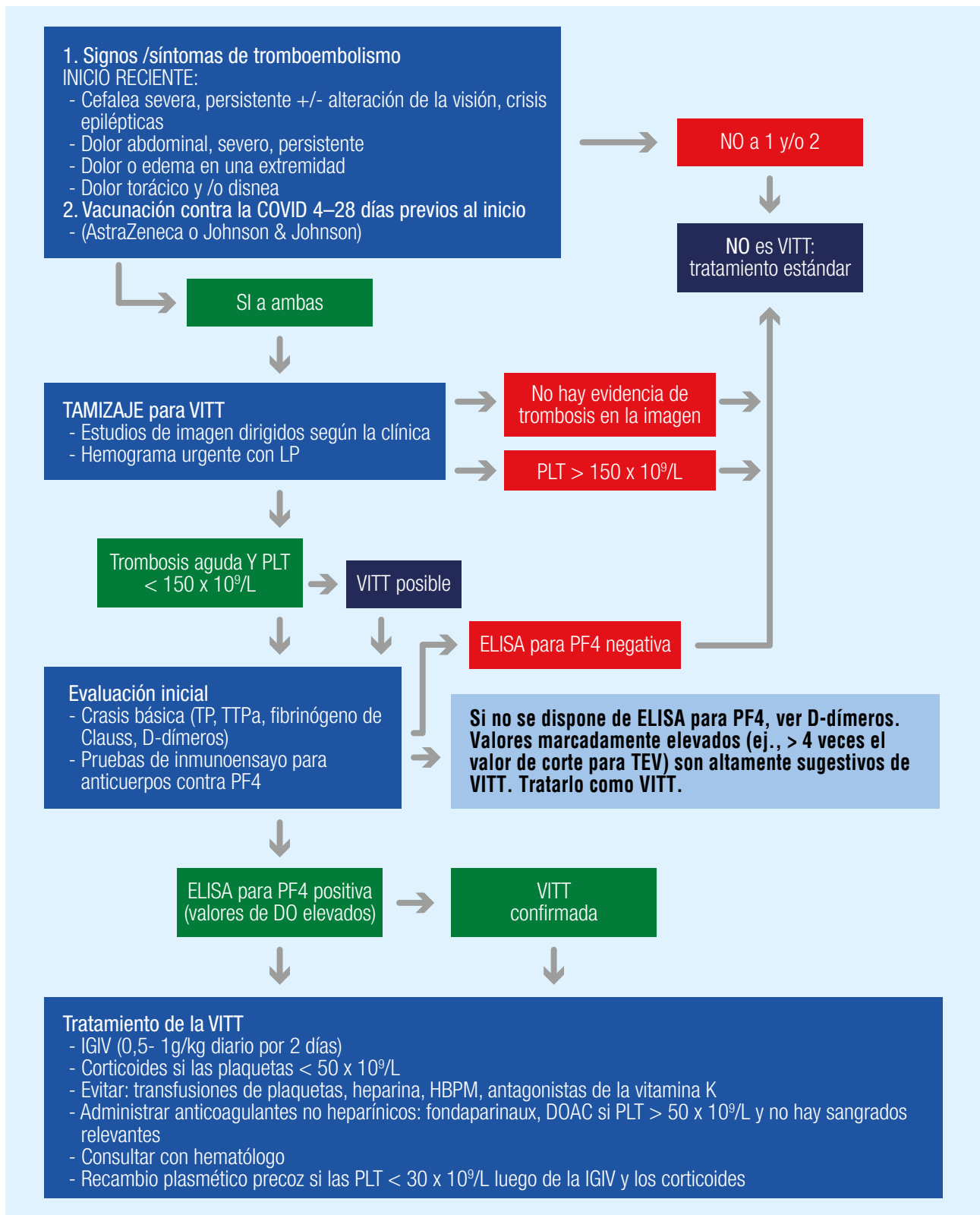


Figura 1. Diagrama de flujo de diagnóstico de la Trombocitopenia trombótica inmunomediada, inducida por vacuna (VITT) (actualizado al 20 de abril de 2021) Adaptado de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH). (<https://www.isth.org/>).

Aclaraciones de la figura 1: LP: lámina periférica; PLT: plaquetas; TP: tiempo de protrombina, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; DO: densidad óptica; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; TEV tromboembolismo venoso. IGIV inmunoglobulina intravenosa; HBPM heparina de bajo peso molecular; DOAC anticoagulantes orales directos.

» Comentarios finales

En el escenario sanitario actual, los beneficios de la vacuna de AstraZeneca continúan superando los riesgos para las personas que la reciben. ⁽²³⁾ Esta vacuna es eficaz para prevenir la COVID-19, reducir las hospitalizaciones y las muertes. ^(4, 5, 17)

Las principales entidades reguladoras europeas y la OMS consideran que el TTS es una explicación posible para este raro fenómeno hematológico relacionado con las vacunas contra la COVID-19 de AstraZeneca y Janssen, pero la existencia de una relación causal entre ambas está aún en estudio ⁽²³⁾

Restan por responder varias interrogantes:

1. ¿En todos los casos de trombosis reportadas existe un nexo causal con la vacunación? Coincidencia no es causalidad. Ciertamente este síndrome no explica todos los casos de trombosis reportados, tanto EMA como MHRA afirman que no hay evidencia que indique que las trombosis no asociadas a trombocitopenia estén relacionadas con la vacunación. El número de eventos trombóticos registrados, es menor que el esperado para la población general. ^(4, 5, 17, 21, 22) En la Unión Europea se registran 100.000 casos de trombosis por mes y unos 3.000 casos en el Reino Unido. ⁽²⁴⁾ Por otro lado, el TTS

posvacuna se asocia con trombosis en territorios vasculares inusuales, especialmente con la trombosis venosa cerebral, que es mucho menos frecuente que otros tipos de trombosis venosas. La incidencia de trombosis venosa cerebral varía en los diferentes estudios, de 2 a 5 casos/año por millón de personas a 13,2 – 15,7 casos/año por millón. ⁽¹⁸⁾ De acuerdo a los reportes de la EMA, la incidencia de trombosis venosa cerebral, no asociada a trombocitopenia, reportada en relación con la vacuna, no es mayor a la esperada para la población en general. ⁽¹⁸⁾

2. ¿Cuál es la incidencia real de trombosis asociada a trombocitopenia posvacunal con vacunas de adenovirus como vector, especialmente la incidencia por grupo de edad? Todavía no hay datos concluyentes para esta pregunta, las estimaciones actuales para Vaxzevria rondan entre 1 caso / 250.000 inmunizaciones a 1 /167.000 inmunizaciones y 1 caso / 1.000.000 de inmunizaciones para la vacuna de Janssen. En comparación, el riesgo de tener un evento trombótico por COVID-19 es significativamente mayor, se calcula que casi un 8% tendrá un TEP y un 11% una trombosis venosa profunda, esto puede aumentar a un 23% en los pacientes con COVID-19 grave. ⁽²⁴⁾
3. ¿El antecedente de trombosis o trombofilia contraindica la inmunización con vacunas de adenovirus como vector viral?. Múltiples sociedades científicas manifiestan que dada la base inmunológica del TTS, el antecedente de trombosis o trombofilia no aumenta el riesgo de desarrollar esta rara complicación. ^(17, 20) Sin embargo, la MHRA recomienda que sólo se considere la vacunación en los pacientes con antecedentes de trombosis venosa

cerebral, trombofilia hereditaria o adquirida, HIT o síndrome antifosfolípido, cuando los beneficios superan los riesgos potenciales. ⁽⁷⁾

4. ¿Las personas jóvenes que recibieron la primera dosis de Vaxzevria y no presentaron complicaciones hematológicas, deberán recibir la segunda dosis?. El TTS no se ha reportado luego de la segunda dosis de la vacuna, -sólo después de la primera- por lo que el JCVI recomienda completar el esquema de vacunación con Vaxzevria en quienes no hayan tenido esta reacción adversa, independientemente de su edad. ⁽⁶⁾ En sentido contrario, la STIKO recomienda que las personas menores de 60 años completen la vacunación con una dosis de una vacuna de ARNm en lugar de la segunda dosis de Vaxzevria, 12 semanas después de la primera inoculación. Si bien reconocen que todavía no existe evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de una serie heteróloga de vacunas. ⁽¹¹⁾

En general, y especialmente para nuestro país es fundamental alertar a quienes reciban la vacuna de los síntomas de sospecha de esta entidad, para que consulten precozmente y que la comunidad médica, conozca la existencia de este síndrome, tenga un alto índice de sospecha y esté al tanto de los algoritmos diagnósticos y terapéuticos. Es una entidad potencialmente mortal pero tratable, siempre que se reconozca y se trate a tiempo y adecuadamente.

En este momento en el que se está desplegando un programa de vacunación contra la COVID-19 con cientos de miles de dosis administradas en un corto tiempo y en que la evidencia científica está generándose, es imprescindible la farmacovigilancia. Es indispensable reportar los posibles efectos adversos relacionados con vacunas: se trata de la fase IV de las vacunas contra la COVID-19. La farmacovigilancia aporta un doble beneficio, por un lado, permite detectar los riesgos nuevos que surgen, en tiempo real, e implementar las medidas que lleven a minimizarlos. Por otro lado, permitirá evaluar si los eventos reportados son causados por la vacunación o meramente coincidentes en el tiempo. ⁽⁵⁾

Como reflexión final, para mantener la confianza de la población en las vacunas, es esencial que la comunicación sobre los beneficios y posibles riesgos de las vacunas sea eficiente, transparente y basada en la mejor evidencia disponible. ⁽¹⁶⁾

Referencias

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. [Consultado: 21 de abril de 2021]. Disponible en línea en: https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCOjw1PSDBhDbARIsAPeTqre-pU286E3L2zYDb45DRRb1dI7Xv6mageUj47wk-CPm0N9andrthQ4xwaAmFwEALw_wcB
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 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840. Epub ahead of print. PMID: 33835769.
3. Kupferschmidt K, Vogel G. A rare clotting disorder may cloud the world's hopes for AstraZeneca's COVID-19 vaccine. *Science*. Mar. 27, 2021. [Internet]. [Consultado: 29 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2021/03/rare-clotting-disorder-may-cloud-worlds-hopes-astrazenecas-covid-19-vaccine> .
4. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca): EPAR – Product Information. European Medicines Agency. Abr. 9, 2021. [Internet]. [Consultado: 10 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
5. Coronavirus Vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. [Internet]. [Consultado: 10 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#yellow-card-reports>
6. JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021. [Internet]. [Consultado: 7 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.gov.uk/government/publications/use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-jcvi-statement/jcvi-statement-on-use-of-the-astrazeneca-covid-19-vaccine-7-april-2021>
7. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots. Abr. 7, 2021. [Internet]. [Consultado: 8 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots>
8. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. European Medicines Agency. Abr. 7, 2021. [Internet]. [Consultado: 7 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
9. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. Apr. 9, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104882. Epub ahead of print. PMID: 33835768.
10. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Federal Institute for Vaccines and Biomedicine. Suspension vaccination AstraZeneca Langen, Hesse (Germany): Paul-Ehrlich-Institut; 2021 Mar 16 [Internet]. [Consultado: 29 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.pei.de/EN/service/faq/coronavirus/faq-coronavirus-node.html?cms_tab-counter=3.
11. Sicherheitsbericht, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19. Paul-Ehrlich-Institut; 2021, Abr 9. [Internet]. [Consultado: 29 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/safety-reports/safety-report-27-december-2-april-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=4

12. Comunicado conjunto de los CDC y la FDA sobre la vacuna contra el COVID-19 de Johnson & Johnson. 2021, Abr 12. [Internet]. [Consultado: 17 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/d041321-vacuna-JJ.html>
13. NACI rapid response: Recommended use of AstraZeneca COVID-19 vaccine in younger adults. Government of Canada; 2021, Mar 29. [Internet]. [Consultado: 30 de marzo de 2021]. Disponible en línea en: <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>
14. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on syndrome of Thrombosis and Thrombocytopenia occurring after coronavirus Vaccination. British Society for Haematology. [Internet]. [Consultado: 1 de abril de 2021]. Disponible en línea en: https://b-s-h.org.uk/media/19498/guidance-version-07-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210330.pdf
15. AstraZeneca COVID-19 vaccine: review of very rare cases of unusual blood clots continues European Medicines Agency. [Internet]. [Consultado: 2 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazeneca-covid-19-vaccine-review-very-rare-cases-unusual-blood-clots-continues>
16. [Global Advisory Committee on Vaccine Safety \(GACVS\) review of latest evidence of rare adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 Vaccine \(Vaxzevria and Covishield\). World Health Organization. Abr 16, 2021.](#) [Internet]. [Consultado: 18 de abril de 2021]. Disponible en línea 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))
17. Oldenburg J., Klamroth R, Langer F, Pötzsch B, Greinacher A. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine. Colonia, Mar 22, 2021. [Internet]. [Consultado: 29 de marzo de 2021]. Disponible en línea en: https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/03/GTH_Stellungnahme_AstraZeneca_engl_3_22_2021.pdf
18. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). European Medicines Agency. [Internet]. [Consultado: 2 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid-en.pdf>
19. Pai M, Grill A, Ivers N, Maltsev A, Miller KJ, Razak F, et al. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination. Science Brief. Ontario COVID-19 Science Advisory Table. Mar. 26, 2021. [Internet]. [Consultado: 29 de marzo de 2021]. Disponible en: https://covid19-sciencetable.ca/wp-content/uploads/2021/03/Science-Brief_AstraZeneca_General_20210326_published.pdf
20. Recomendaciones relativas al seguimiento de sospechas de reacciones adversas tras la vacunación frente a COVID-19. Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. [Internet]. [Consultado: 2 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://facme.es/wp-content/uploads/2021/03/FACME-sobre-AZ-20210325.pdf>
21. Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine AstraZeneca. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Abr. 7, 2021. [Internet]. [Consultado: 8 de abril de 2021]. Disponible en línea en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/976815/Information_for_Healthcare_Professionals_on_COVID-19_Vaccine_AstraZeneca.pdf

22. Østergaard SD, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Sørensen HT. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? *Lancet*. 2021 Mar 30:S0140-6736(21)00762-5. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00762-5. Epub ahead of print. PMID: 33798498; PMCID: PMC8009607.
23. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine. WHO. Abr. 7, 2021. [Internet]. [Consultado: 7 de abril de 2021]. Disponible en línea en: <https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety>
24. Mahase E. AstraZeneca vaccine: Blood clots are “extremely rare” and benefits outweigh risks, regulators conclude. *BMJ*. 2021 Abr 8;373:n931. doi: 10.1136/bmj.n931. PMID: 33832929.
25. 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; Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385. Epub ahead of print. PMID: 33861525.
26. Greinacher A, Selleng K, Wesche J et al. Towards Understanding ChAdOx1 nCov-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Preprints Posted 20 Apr, 2021: <https://www.researchsquare.com/article/rs-440461/v1> DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-440461/v1>



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina



Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Piso 16. Av. Italia, S/N.
Montevideo, 11600. Uruguay.



clinfec@fmed.edu.uy



+598 2 4876981



@Infectologia_uy



/infectologia.edu.uy



www.infectologia.edu.uy