

Orientaciones para el manejo clínico de casos de síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación contra la COVID-19

Orientaciones provisionales

19 de julio de 2021

La OMS sigue atentamente la evolución de la situación para detectar cualquier cambio que pueda afectar a las presentes orientaciones provisionales. Si apreciara algún cambio relevante, la OMS publicaría una nueva actualización. De lo contrario, las presentes orientaciones provisionales expirarán dos años después de la fecha de su publicación.

© Organización Mundial de la Salud 2021. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/TTS/2021.1

Índice

Siglas empleadas en el texto	iv
Puntos destacados.....	vi
Antecedentes, objetivo y justificación.....	1
Definición de caso.....	1
Incidencia.....	4
Visión general.....	4
Incidencia de las TSVC en la población general y los enfermos de COVID-19.....	4
Incidencia de las TSVC tras la administración de vacunas anti-COVID-19 vectorizadas por adenovirus no replicativos	4
Factores de riesgo	5
Fisiopatología.....	5
Cuadro clínico	6
Diagnóstico analítico	7
Diagnóstico por la imagen.....	8
Manejo clínico de los casos	8
Recomendaciones de tratamiento	10
Recomendaciones relativas a la vacunación, la prevención y los cambios de hábitos personales en pacientes recuperados de un STT y en la población general	10
Referencias bibliográficas	11
Agradecimientos	19
Anexos	21
Anexo 1. Factores de riesgo de trombosis.....	21
Anexo 2. PICO 1: De las evidencias científicas a la toma de decisiones.....	22
Anexo 3. PICO 2: De las evidencias científicas a la toma de decisiones.....	24
Anexo 4. Cuadros.....	27
Cuadro 1. Incidencia acumulada del STT tras la administración de vacunas de vectores adenovíricos no replicativos (27 de mayo de 2021).....	28
Cuadro 2. Síndromes clínicos indicativos de trombosis o tromboembolia	29
Cuadro 3. Análisis de laboratorio para el diagnóstico diferencial del STT	31
Cuadro 4. Otras entidades que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las trombosis, las trombosis diseminadas y las trombocitopenias	32
Cuadro 5. Métodos diagnósticos específicos que ofrecen resultados indicativos o compatibles con trombosis o tromboembolia.....	33
Cuadro 6. Exploraciones óptimas y alternativas en el proceso diagnóstico del STT y observaciones típicas	34
Cuadro 7. Ejemplos de anticoagulantes no heparínicos para el STT	36
Anexo 5. Metodología para la elaboración de las orientaciones.....	38
Resumen.....	38
Metodología	38
Elaboración de las orientaciones.....	38
Directrices sobre tratamientos	40
Formulación de las recomendaciones	41
Revisión externa.....	41
Limitaciones.....	41
Anexo 6. Datos suplementarios sobre los métodos y los resultados de la revisión bibliográfica.....	42
Preguntas PICO empleadas en la revisión rápida de evidencia.....	44
Estrategias de búsqueda para las bases de datos bibliográficas: PubMed, base de datos de COVID-19 de la OMS y Global Index Medicus.....	45
Esquema de los estudios encontrados, cribados e incluidos	49
Marco del proceso de transferencia de evidencias a decisiones	50
Resumen de los resultados	51
Posibles lagunas que pueden investigarse en lo sucesivo en relación con la profilaxis	54
Cuadros de evidencia	55

Siglas empleadas en el texto

ACNH	anticoagulante no heparínico
Ad26.COVID-19	vacuna Ad26.COVID-19 contra la COVID-19, de Janssen (Johnson & Johnson)
angio-TAC	angiografía por tomografía computarizada
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ChAdOx1-S	vacuna ChAdOx1-S contra la COVID-19, de AstraZeneca
CID	coagulación intravascular diseminada
CRS	Departamento de Fortalecimiento de la Preparación de los Países
ELISA	ensayo de inmunoabsorción enzimática
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
EP	embolia pulmonar
FP4	factor plaquetario 4
GACVS	Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (<i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>)
GDG	grupo de elaboración de directrices (<i>Guideline Development Group</i>)
GIM	Global Index Medicus
GRADE	clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones (método para evaluar la certeza de las evidencias científicas; <i>grading of recommendations assessment, development and evaluation</i>)
IC	intervalo de confianza
IgIV	inmunoglobulinas intravenosas
IVB	Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos
LSN	límite superior normal
MSD	Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias
NCD	Departamento de Enfermedades no Transmisibles
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	cociente de probabilidades (<i>odds ratio</i>)
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PICO	población, intervención, comparación y resultados (<i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PTI	púrpura trombocitopénica idiopática

PTT	púrpura trombocitopénica trombótica
QNS	Departamento de Garantía de la Calidad de Normas y Criterios
RM	resonancia magnética
RPQ	Departamento de Reglamentación y Precalificación
SCI	División Científica
STT	síndrome de trombosis con trombocitopenia
TAC	tomografía axial computarizada
TIH	trombocitopenia inducida por heparina
TIHa	trombocitopenia inducida por heparina, de tipo autoinmunitario
TP	tiempo de protrombina
TSVC	trombosis de los senos venosos cerebrales
TTPa	tiempo de tromboplastina parcial activado
TVE	trombosis de venas esplácnicas
TVP	trombosis venosa profunda
UEF	unidad equivalente de fibrinógeno
WHE	Programa de Emergencias Sanitarias de la OMS (<i>WHO Health Emergencies Programme</i>)

Puntos destacados

Información general	Se han descrito casos de síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) en personas que habían recibido las vacunas contra la COVID-19 vectorizadas por adenovirus no replicativos (la vacuna ChAdOx1-S, de AstraZeneca, y la vacuna Ad26.COV2-S, de Janssen/Johnson & Johnson).
Objetivo	El presente documento ofrece orientaciones provisionales para reconocer y tratar el síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación contra la COVID-19.
Definición de caso	El STT se define por la presencia de una trombosis o tromboembolia, generalmente en una ubicación inusual, como los senos venosos cerebrales o las venas esplánicas, acompañada de trombocitopenia acusada ($<50 \times 10^9/l$), tras la administración de una vacuna contra la COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo. También se han comunicado casos de trombosis o tromboembolias en ubicaciones habituales (pulmones, venas profundas, arterias coronarias y arterias cerebrales) tras la administración de las citadas vacunas.
Incidencia	La incidencia acumulada del STT tras la administración de vacunas de vectores adenovíricos no replicativos se encuentra entre 0,5 y 6,8 casos por cada 100 000 vacunados. Las tasas de incidencia varían en función de la vacuna, la edad, el sexo, la distribución geográfica y la interpretación de la definición de caso. La relación entre casos observados y esperados es más alta con la vacuna ChAdOx1-S, en mujeres y en pacientes mayores de 60 años. La mayoría de los casos de STT se han descrito entre 3 y 30 días después de la administración de una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo. Será indispensable contar con información procedente de países de ingresos bajos y medianos para conocer mejor la incidencia, ya que las citadas vacunas se utilizan más en esos países.
Factores de riesgo	Los principales factores de riesgo de STT tras la administración de una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo son el uso de dichas vacunas y la edad menos avanzada. Por el momento no se ha observado que los factores de riesgo tradicionales de trombosis y tromboembolia incrementen el riesgo de STT en este contexto.
Fisiopatología	El STT se ha asociado con la presencia de anticuerpos dirigidos contra el factor plaquetario 4 (FP4). También hay similitudes con la trombocitopenia inducida por heparina de tipo autoinmunitario (TIHa). El STT podría estar provocado por la unión de los anticuerpos anti-FP4 a las plaquetas, que comportaría activación y agregación plaquetaria, trombosis, consumo de plaquetas y trombocitopenia. No obstante, los mecanismos etiopatogénicos exactos no se han esclarecido y deben seguir investigándose.
Cuadro clínico	Debe sospecharse de un STT en pacientes que presenten cefaleas intensas e inusuales, dolor abdominal con o sin vómitos, disnea de aparición repentina, dolor torácico o dolores en las extremidades, sobre todo en los menores de 60 años, en las cuatro semanas siguientes a la vacunación. Ante estos síntomas indicativos, deberán realizarse sin demora las pruebas de diagnóstico oportunas para descartar fenómenos trombóticos y la presencia de trombocitopenia.
Diagnóstico analítico	Si una persona presenta trombosis en las cuatro semanas siguientes a la vacunación, se realizarán los análisis necesarios para detectar la presencia de trombocitopenia, elevación del dímero D y anticuerpos anti-FP4. Para la detección de los anticuerpos anti-FP4, se empleará un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), ya que los inmunoensayos rápidos son menos sensibles. Los anticuerpos anti-FP4 en un paciente con trombosis y trombocitopenia tras la vacunación contra la COVID-19 son muy

indicativos de STT. Otros biomarcadores pueden resultar útiles para el diagnóstico analítico, como el dímero D y el fibrinógeno; asimismo, puede realizarse un frotis de sangre para confirmar la disminución de plaquetas y descartar una pseudotrombocitopenia por aglutinación plaquetaria. La definición de caso implica la ausencia de explicaciones alternativas.

Diagnóstico por la imagen

Ante una sospecha de STT, deben realizarse exploraciones de imagen en cuanto resulte posible, en función de la ubicación anatómica, sobre todo si el paciente presenta trombocitopenia en los 30 días siguientes a la vacunación.

Manejo clínico de los casos

Se indicará a las personas vacunadas que acudan de inmediato a un servicio de atención de salud si presentan síntomas como cefaleas intensas y persistentes, visión borrosa, dificultad respiratoria, dolor torácico, edema en un miembro inferior, dolor abdominal persistente, hematomas o petequias (pequeñas máculas de color rojo, violáceo o pardusco) en las cuatro semanas siguientes a la administración de la vacuna, si bien se han descrito algunos casos después de 30 días. En estos casos habrá que realizar las pruebas pertinentes para detectar trombosis y trombocitopenias. Es preciso facilitar a los vacunados la comunicación de estos síntomas, por ejemplo mediante líneas de atención telefónica, centros de vacunación hospitalaria y sistemas de notificación en línea.

Tratamiento

La OMS desaconseja el uso de heparina en personas con STT en el contexto de la vacunación contra la COVID-19 (*recomendación condicional, certeza muy baja*).

La OMS desaconseja la infusión de plaquetas para personas aquejadas de STT en el contexto de la vacunación contra la COVID-19 en todos los casos, salvo en situaciones de urgencia en las que esté muy indicada la cirugía, la trombocitopenia sea severa ($<50\ 000/\mu\text{l}$) y sea necesario transfundir plaquetas para practicar la cirugía de urgencia (*recomendación fuerte, certeza muy baja*).

La OMS recomienda el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) o anticoagulantes no heparínicos (ACNH) para las personas que presenten STT después de recibir la vacuna contra la COVID-19 (*recomendación fuerte, certeza muy baja*).

La OMS no ofrece recomendaciones sobre el tratamiento con corticoides, pero constata el uso generalizado de estos fármacos y la posibilidad de que se administren en combinación con otros tratamientos.

Antecedentes, objetivo y justificación

Desde marzo de 2021, se han descrito casos de trombosis asociadas a trombocitopenia en pacientes que habían recibido la vacuna ChAdOx1-S, de Oxford-AstraZeneca, o la vacuna Ad26.COV2-S, de Janssen (Johnson & Johnson), contra la COVID-19. La evaluación de los casos realizada por organismos nacionales e internacionales concluye que existe un vínculo causal verosímil entre dichos fenómenos y las dos vacunas vectorizadas por adenovirus (1-3).

La asociación se fundamenta en la relación cronológica con la administración de la vacuna, una mayor incidencia relativa a las tasas previsibles de trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC), la presencia de diversas trombosis simultáneas en algunos pacientes, la presencia de trombocitopenia y anticuerpos dirigidos contra el factor plaquetario 4 (FP4) y una tasa de mortalidad más elevada que la descrita en la literatura científica (1-30).

El objetivo del presente documento es ofrecer una serie de orientaciones provisionales para reconocer y abordar el denominado «síndrome de trombosis con trombocitopenia» (STT). Este efecto posvacunal raro, de descripción reciente, ha recibido diferentes nombres, como «trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por la vacunación» (*vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia*, VIITT), «trombocitopenia inmunitaria protrombótica inducida por la vacunación» (*vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia*, VIPIT) y «trombocitopenia trombótica inducida por la vacunación» (*vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia*, VITT). **En el presente documento se utiliza el término «STT» en el contexto de las vacunas contra la COVID-19 vectorizadas por adenovirus, salvo que se indique lo contrario.**

Los conocimientos sobre el STT tras la administración de una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo están en continua evolución. El presente documento pretende concienciar sobre el STT en el contexto de la vacunación contra la COVID-19 y ayudar a los profesionales de la salud a evaluar y abordar los posibles casos. Las personas vacunadas y los profesionales deben conocer los síntomas de un posible STT para agilizar el diagnóstico y el tratamiento oportuno. Los profesionales deben conocer las pruebas diagnósticas pertinentes y los tratamientos que deben administrarse, así como los que deben evitarse. El presente documento analiza la información existente sobre la epidemiología, los factores de riesgo, las causas, el diagnóstico y el protocolo de manejo clínico del STT, e incluye consideraciones especiales para los países de ingresos bajos y medianos. Se revisará a medida que vayan apareciendo datos nuevos. En el [anexo 5, «Metodología para la elaboración de las orientaciones»](#), se detalla el proceso de redacción. El STT es un efecto adverso posvacunal muy raro, y los beneficios de la vacunación contra la COVID-19 superan claramente los posibles riesgos.

Definición de caso

Se ha elaborado una definición preliminar de caso, que puede resultar práctica en el ámbito clínico, con las aportaciones de un representante del grupo Brighton Collaboration, en aras de la armonización con la definición de STT que utiliza dicho grupo (*versión 10.16.3, de 23 de mayo de 2021*). La actual definición preliminar busca equilibrar la sensibilidad y la especificidad, garantizando al mismo tiempo la aplicabilidad a todos los entornos, sean cuales sean sus recursos. Se basa en la información existente y puede actualizarse, si resulta necesario, a medida que se publiquen nuevos casos y datos (32).

Téngase en cuenta que hay una diferencia entre el manejo clínico de un posible caso y la definición de caso. Los algoritmos de manejo clínico (véase a continuación) tienen por objeto identificar todos los posibles casos, a fin de ofrecer los tratamientos más adecuados mientras se confirma o se descarta el STT, así como evitar los tratamientos que puedan ser perjudiciales. Como las cifras de plaquetas pueden evolucionar y los resultados de algunas pruebas no son instantáneos, los casos se clasificarán, idealmente, una vez que se hayan analizado todos los datos disponibles. Además, habrá que repetir las pruebas si los síntomas no remiten.

La definición de STT se basa en la concurrencia de trombosis y trombocitopenia *de novo* (**cuadro 1**). Se proponen tres niveles de certeza, según la ubicación anatómica de la trombosis, la severidad de la trombocitopenia y los resultados analíticos (**cuadro 2**). En la población general, las trombosis más frecuentes afectan a las venas de las extremidades, las venas y arterias pulmonares, las arterias cerebrales y las arterias miocárdicas. En cambio, en el STT, se observan sobre todo en las venas cerebrales y esplánicas. También se han observado trombosis múltiples en diversos órganos, aunque con menor frecuencia. Dadas estas observaciones, se utiliza el término «ubicación inusual» para describir las trombosis del STT.

La OMS clasifica los STT secundarios a la vacunación contra la COVID-19 según el grado de certeza (**cuadro 2**). La clasificación incluye tres criterios obligatorios (*A*, *B* y *C*), de los cuales el *C* define el grado de certeza según la combinación de criterios mayores y menores, que se presentan en el **cuadro 1**:

- A. Administración de una vacuna contra la COVID-19 en los últimos 30 días.
- B. Ausencia de explicación alternativa (ausencia de exposición a heparina en los últimos 100 días).
- C. Presencia simultánea de trombosis y trombocitopenia.

Cuadro 1. Criterios mayores y menores de trombosis, trombocitopenia y análisis de laboratorio

Clasificación	Criterios mayores	Criterios menores
Trombosis	Diagnóstico de trombosis CONFIRMADO mediante estudios de imagen, cirugía o examen anatomopatológico, compatible con una trombosis o tromboembolia en una ubicación inusual : <ul style="list-style-type: none"> • venas cerebrales o BIEN • venas espláncicas o BIEN • diversos órganos 	Diagnóstico de trombosis CONFIRMADO mediante estudios de imagen, cirugía o examen anatomopatológico, compatible con una trombosis o tromboembolia en una ubicación habitual : <ul style="list-style-type: none"> • arterias o venas pulmonares o BIEN • venas de las extremidades o BIEN • arterias coronarias o BIEN • arterias cerebrales o BIEN • otras venas o arterias o BIEN SOSPECHA de trombosis con estudios complementarios de imagen o de laboratorio que sean indicativos de trombosis o tromboembolia en cualquier ubicación, pero no concluyentes o BIEN SOSPECHA de trombosis por síndromes clínicos compatibles con una trombosis o proceso tromboembólico en cualquier ubicación
Trombocitopenia	Cifra de plaquetas: $<50 \times 10^9/l$ y ADEMÁS Frotis periférico para confirmar la disminución de plaquetas y ADEMÁS Ausencia de agregados plaquetarios	Cifra de plaquetas: $>50 \times 10^9/l - <150 \times 10^9/l$ o BIEN Disminución $>50\%$ respecto a la cifra anterior
Laboratorio (otros parámetros)	Positivo de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (ELISA) o en el análisis de función plaquetaria (liberación de serotonina)	Dímero D $>4000 \mu g/l$ de unidades equivalentes de fibrinógeno (UEF)

Cuadro 2. Clasificación de la OMS de los STT secundarios a la vacunación contra la COVID-19 según el grado de certeza

Clasificación	Nivel 1 (caso confirmado)		Nivel 2 (caso probable)		Nivel 3 (caso posible)
	Mayor / Menor	Mayor	Menor	Mayor	
Trombosis	Mayor / Menor	Mayor	Menor	Mayor	Menor
Trombocitopenia	Mayor / Menor	Mayor	Mayor	Menor	Menor
Laboratorio (otros parámetros)	Mayor	Menor	Menor	Menor	Menor / Sin datos de laboratorio

Cuando las exploraciones sean incompletas o haya otras explicaciones posibles, el caso se clasificará como posible caso de STT hasta que se disponga de más datos. A continuación se detallan más a fondo estos criterios diagnósticos, incluidas las técnicas de imagen, los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos y la sintomatología clínica.

En la [figura 1](#) se esquematiza el proceso de diagnóstico clínico del STT.

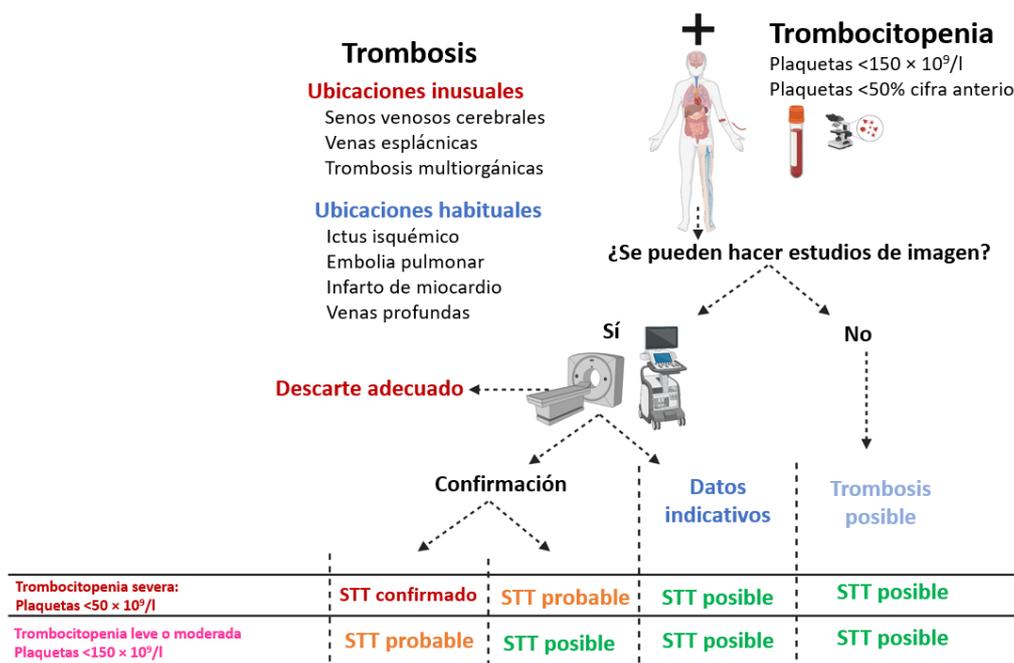


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico clínico del síndrome de trombosis con trombocitopenia

Figura elaborada con BioRender.com

Incidencia

Visión general

La epidemiología del STT es un campo de rápida evolución, cuya interpretación requiere consideraciones especiales. La incidencia puede verse influida por las características de los pacientes en cada país y las vacunas que se administran. El riesgo puede depender de la edad, el sexo u otros factores. La conciencia del público también puede influir en los resultados clínicos, ya que si los pacientes acuden antes pueden recibir tratamiento con mayor prontitud, haciendo que la morbimortalidad sea más baja. En la mayoría de los estudios e informes oficiales, las tasas observadas proceden de notificaciones espontáneas, por lo que se trata de tasas de notificación de casos —y no de incidencia real—, y pueden estar infravaloradas por la infranotificación. Por otro lado, la epidemiología de los fenómenos trombóticos infrecuentes, como las trombosis esplácnicas, no se conoce bien en la población general, por lo que puede ser difícil calcular el incremento del riesgo. Además, se necesita un denominador preciso, es decir, el número de vacunados desglosado por edades y sexos. Un estudio que analiza las tasas generales de STT en ocho países apunta a una significativa heterogeneidad poblacional en cuanto a las tasas; ello hace pensar que las estimaciones de un país o una región deben interpretarse con cautela, porque puede haber errores sistemáticos en las bases de datos que sirven para calcular las tasas de control (33-35).

La incidencia del STT puede calcularse como la incidencia bruta acumulada, por cada 100 000 personas, o como el cociente de morbilidad estandarizado, también conocido como análisis de casos observados frente a los esperados, que analiza el número de casos observados en la población y el número que cabría esperar según la incidencia de partida, con un intervalo de confianza (IC) del 95% (1-3).

Incidencia de las TSVC en la población general y los enfermos de COVID-19

Se calcula que la incidencia de las TSVC en la población general es de entre 1,2 y 2,0 casos por cada 100 000 habitantes y año (36). En un estudio nacional realizado en los Estados Unidos de América entre 2006 y 2016, la incidencia varía según el sexo (más frecuente en las mujeres), la edad (más frecuente entre los 18 y los 44 años) y la raza (más frecuente entre los afroamericanos que entre los blancos, y más frecuente entre estos que entre los asiáticos). Se ha descrito que la incidencia de las tromboembolias venosas es casi un 70% inferior en las poblaciones del sudeste asiático que entre las personas de ascendencia europea (36).

Las complicaciones trombóticas son frecuentes en los pacientes con infección activa por el SARS-CoV-2 o antecedentes recientes (37). La trombocitopenia (<150 000 plaquetas/ μ l) afecta a un 15% de los enfermos de COVID-19 con TSVC. El riesgo relativo de sufrir TSVC para los enfermos de COVID-19 es 14 veces más alto, como mínimo, que para las personas que no tienen la enfermedad. Se ha analizado la incidencia de las TSVC entre enfermos de COVID-19 en un estudio que recopiló datos a tiempo real de historias clínicas electrónicas entre el 24 de marzo de 2020 y el 1.º de marzo de 2021. Entre los 667 551 pacientes con COVID-19 en riesgo, se produjeron 42 casos de TSVC, mientras que, entre los 65 796 480 pacientes que no tuvieron COVID, hubo 1022 casos (tasa de 0,0001 frente a 0,000002; *OR*: 41,0; IC 95%: 30,1-55,8); además, la mortalidad es más alta en el grupo de COVID-19 (11,9% frente a 2,8%; *OR*: 4,6; IC 95%: 1,3-13,0) (35). Los pacientes aquejados de COVID-19 también pueden presentar trombocitopenia, incluidos los que tienen complicaciones trombóticas, pero en general es más leve que la trombocitopenia descrita en pacientes con STT (37). En la mayoría de los casos de STT comunicados hasta la fecha, se ha descartado la infección activa por el SARS-CoV-2 (1-30).

Incidencia de las TSVC tras la administración de vacunas anti-COVID-19 vectorizadas por adenovirus no replicativos

En el [cuadro 1 del anexo 4](#) se resumen los datos científicos actuales, procedentes de los estudios que describen la incidencia de los STT tras la administración de vacunas contra la COVID-19 vectorizadas por adenovirus no replicativos, a 27 de mayo de 2021 (18, 39, 41-48). Un informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), publicado el 8 de abril de 2021, evalúa el número de casos notificados en los países del Espacio Económico Europeo y el Reino Unido hasta el 22 de marzo de 2021, comparándolos con bases de datos de Italia (Agenzia Regionale di Sanità, ARS) y España (Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana, FISABIO) como referencia, y presenta un cociente entre casos observados y esperados de 7,73 (IC 95%: 5,3-10,8) por cada 100 000 personas en 14 días (7). Un estudio poblacional realizado en Dinamarca y Noruega en pacientes que recibieron la primera dosis de la vacuna ChAdOx1-S, entre el 9 de febrero de 2021 y el 11 de marzo de 2021, presenta una incidencia de casos

observados frente a los esperados de 20,25 (IC 95%: 8,14-41,73) en los 28 días siguientes a la vacunación, y un exceso de 2,5 casos (IC 95%: 0,9-5,2) de TSVC por cada 100 000 vacunaciones en un período de 28 días. La relación entre los episodios tromboembólicos observados y los casos esperados es de 1,97 (IC 95%: 1,5-2,54), con un exceso de 11 episodios (IC 95%: 5,6-17,0) por cada 100 000 dosis (38).

La incidencia de las TSVC tras la administración de vacunas vectorizadas por adenovirus no replicativos también es proporcionalmente más alta entre las mujeres (aunque esta diferencia puede deberse a la priorización de grupos para la vacunación, que puede haber incluido a más mujeres) y los menores de 60 años (1, 2). La incidencia de accidentes cerebrovasculares por cada 100 000 años-persona tras la administración de la vacuna ChAdOx1-S es más alta en las mujeres (29,4; IC 95%: 19,8-42,0) que en los hombres (6,2; IC 95%: 1,3-18,0) en el mes siguiente a la vacunación, según un estudio alemán (18). La mediana de edad en dicho estudio es de 40 años, y hay pocos casos en mayores de 60. El estudio presenta una incidencia de TSVC de 20,52 casos (IC 95%: 5,59-52,5) por cada 100 000 años-persona entre las mujeres mayores de 60 años, pero no entre los hombres mayores de 60 (18). El informe de evaluación de señales de la EMA, de 8 de abril de 2021, indica que el cociente de morbilidad estandarizado de TSVC aumenta en los 14 días siguientes a la administración de la vacuna ChAdOx1-S, en comparación con la tasa general, sobre todo entre los 18 y los 60 años de edad, en pacientes con o sin trombocitopenia. En ese momento, no podía afirmarse que hubiese una asociación con la coagulación intravascular diseminada (CID) ni otros fenómenos embólicos y trombóticos.

La mayoría de los casos de STT se han descrito después de la primera dosis de la vacuna ChAdOx1-S, pero todavía no hay suficientes datos para determinar si el riesgo es diferente entre la primera y la segunda dosis, porque el número de segundas dosis de ChAdOx1-S que se han administrado hasta ahora es sustancialmente más bajo. Por su parte, la vacuna Ad26.COVID-2-S se administra en una sola dosis. Los datos sobre esta vacuna se presentaron inicialmente en los Estados Unidos de América. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) comunicaron 28 casos confirmados de STT entre 8 739 657 personas vacunadas, hasta el 12 de mayo de 2021, cifra que parece inferior a la asociada con la vacuna ChAdOx1-S; la incidencia más alta con la vacuna Ad26.COVID-2-S es de 12,4 casos por millón de dosis, entre las mujeres de 30-39 años (39). A la fecha de publicación de las presentes orientaciones, no se han comunicado casos de STT tras la administración de otras vacunas contra la COVID-19, ni las vectorizadas por adenovirus no replicativos ni las de ARNm (40). Cabe señalar, asimismo, que aunque se han notificado STT tras la administración de las dos vacunas vectorizadas por adenovirus, también tendrían que vigilarse escrupulosamente otras vacunas de adenovirus, ya que la ausencia de casos de STT podría deberse a una infranotificación, dado que algunos países no cuentan con sistemas de farmacovigilancia consolidados. Podría plantearse una vigilancia activa a nivel de país, además de los sistemas de vigilancia pasiva.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo de STT son la edad (41-48) y el tipo de vacuna vectorizada por adenovirus no replicativo: la vacuna ChAdOx1-S está asociada a un riesgo más alto que la Ad26.COVID-2-S (1-30). Por el momento no hay datos que apunten a un mayor riesgo de STT posvacunal ni a un cuadro clínico más severo en pacientes con factores de riesgo trombótico previos. La frecuencia de los factores de riesgo trombótico en el STT (aproximadamente 30%) no difiere de la tasa descrita en pacientes que sufren problemas trombóticos sin relación con la vacunación, que es del 37%-84% (49-58). Sin embargo, deben valorarse otras causas de trombosis según el protocolo asistencial, para dispensar el tratamiento adecuado, sobre todo en trombosis de ubicaciones habituales, como las de venas profundas (TVP) y las pulmonares (EP). En el [anexo 1](#) se enumeran los factores de riesgo de trombosis.

Fisiopatología

Se cree que la etiología del STT es de base inmunitaria (59). Sustentan esta hipótesis la presencia de anticuerpos anti-FP4, la asociación cronológica con la inmunización, el tiempo hasta la aparición de los síntomas y la presencia de trombosis múltiples. Como hay varias semejanzas con la trombocitopenia inducida por heparina de tipo autoinmunitario (TIHa), se cree que la fisiopatología del STT es parecida. Así, al igual que en la TIHa, el STT podría estar causado por la unión de los anticuerpos anti-FP4 con un polianión desconocido (o todavía no descrito), lo cual comportaría un cambio en la configuración de los anticuerpos anti-FP4; esta configuración modificada revelaría un nuevo antígeno, desencadenando la producción de IgG dirigidas contra el neocomplejo formado por el polianión y el FP4 (4-6, 10, 59-64). El complejo polianión-FP4, unido a los anticuerpos anti-FP4, se fija, seguidamente, a los receptores Fcγ de las plaquetas, generando

con estas un enlace cruzado, lo cual produce la activación y la agregación plaquetaria. Este proceso comporta el consumo de plaquetas y la trombocitopenia, así como la producción de micropartículas y la síntesis de trombina, que contribuyen al desarrollo de la trombosis (59-69). Existen semejanzas clínicas y analíticas entre el STT y la TIHa, pero por el momento no se explican las ubicaciones inusuales en venas intracraneales y esplánicas. Algunos de los casos descritos presentaban cifras de plaquetas normales pero anticuerpos anti-FP4 positivos o resultados anómalos en las pruebas de función plaquetaria, o bien un cuadro clínico muy evidente pero negativo en anticuerpos anti-FP4 (1-30). Todavía no está claro si los casos sin trombocitopenia son variantes del mismo síndrome o se deben a una causa distinta. La técnica y el momento en que se realizan los análisis podrían explicar, en parte, los resultados negativos (69-74).

Cuadro clínico

Los elementos más específicos del STT son la **aparición retardada** tras la vacunación y la **mayor severidad** (1-30). La mayoría de las reacciones adversas y los síntomas posvacunales se producen en las 72 horas siguientes a la administración y tienden a remitir por sí solos, mientras que el STT posvacunal suele desarrollarse más tarde, después de remitir los demás síntomas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas es de entre 8 y 9 días, con un intervalo de 1-37 días. A fecha de 27 de mayo de 2021, solo una de las 21 series presentadas contiene casos aparecidos en las primeras 72 horas (18). En dicho estudio, 4 de los 62 casos, todos ellos tratados con la vacuna ChAdOx1-S, presentaron síntomas en las primeras 72 horas, mientras que los demás 165 casos notificados hasta ahora se produjeron entre 3 y 25 días después, según los datos disponibles, y un caso se produjo más allá del día 30, concretamente el día 37 (1-30). Cabe esperar que los casos se produzcan en los primeros 30 días, que es el tiempo estimado que tardan en eliminarse los anticuerpos. Por tanto, todo caso de trombosis asociada a trombocitopenia en los 30 días siguientes a la administración de una vacuna vectorizada por adenovirus debe abordarse como un posible STT, con controles de las cifras de plaquetas. No obstante, también habrá que controlar meticulosamente los casos que se produzcan entre 30 y 100 días después.

Los STT se asocian con trombosis más severas, con una mayor extensión de los trombos y una mayor frecuencia de hemorragias intracraneales concurrentes en el caso de las TSVC. Las tasas de mortalidad (20%-25%) son entre dos y tres veces más altas que las de los procesos trombóticos no relacionados con vacunas, pero puede haber un sesgo de notificación importante, y los motivos de estas observaciones todavía deben ser esclarecidos. Además, la administración de anticoagulantes heparínicos puede haber influido en la evolución de los primeros casos descritos. Cabe señalar que los síntomas de las trombosis asociadas al STT pueden ser **parecidos** a los de procesos trombóticos en la población general (75-82).

El [cuadro 2 del anexo 4](#) resume las manifestaciones clínicas de las ubicaciones más habituales de las trombosis asociadas al STT. Hay que reconocer los posibles signos y síntomas, aunque la evaluación clínica no es sensible ni específica, por lo que cabe aplicar un elevado índice de sospecha ante pacientes propensos a desarrollar un STT. Como los síntomas del STT son inespecíficos y pueden estar asociados con otras afecciones, los facultativos deben conocer la posibilidad de que se produzca un STT en los pacientes que han recibido una vacuna contra la COVID-19.

1. Trombosis de los senos venosos cerebrales

La ubicación más frecuente de las trombosis asociadas al STT son los senos venosos cerebrales (TSVC). El síntoma más frecuente es la cefalea (50%), casi siempre intensa, que suele acompañarse de otros signos y síntomas ([cuadro 2 del anexo 4](#); [figura 2](#)). Las TSVC asociadas a la vacunación se asocian con una mayor incidencia de hemorragias intracraneales (cerca del 40% de los pacientes) y una mayor mortalidad que las TSVC no relacionadas con las vacunas. La tasa de mortalidad de las TSVC en pacientes con COVID-19 es parecida a la de los pacientes con STT asociado a la vacunación, si bien la trombocitopenia es menos frecuente en las TSVC relacionadas con la COVID-19 y, cuando aparece, tiende a ser menos acusada (entre 100 000 y 150 000 plaquetas por microlitro).

2. Trombosis de venas esplánicas

La segunda ubicación más frecuente de los STT son las venas esplánicas (TVE), que comprenden las venas porta, mesentérica superior y esplénica; esta ubicación corresponde aproximadamente al 30% de los casos. Cabe esperar que los síntomas de una TVE sean los mismos en el STT asociado a la vacunación que en otras etiologías, y el más frecuente es el dolor abdominal.

3. Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

En los casos comunicados de STT secundario a la administración de una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo, se han descrito TVP y EP. Los síntomas son inespecíficos, y pueden deberse tanto a la TVP o EP como a otros diagnósticos. Por consiguiente, se han confeccionado y validado herramientas de predicción clínica, como la puntuación de Wells en el caso de la EP y la TVP, que tienen en cuenta los signos y síntomas, los factores de riesgo y la posibilidad de diagnósticos alternativos. En los casos considerados «probables» según dichas puntuaciones, se realizarán los estudios radiológicos oportunos para confirmar o descartar la TVP o EP.

4. Trombosis multiorgánicas

Entre el 20% y el 25% de los pacientes con STT secundarios a la vacunación presentan trombosis en diferentes órganos, situación que requiere una meticulosa exploración clínica con las pruebas complementarias que proceda.

Diagnóstico analítico

1. Cifra de plaquetas

Debe realizarse un hemograma completo a todos los pacientes. La trombocitopenia se define como una cifra de plaquetas inferior a las 150 000/ μ l o una disminución del 50% respecto a un último recuento reciente. En la mayoría de los casos comunicados, los valores mínimos están por debajo de las 50 000 plaquetas/ μ l, y la mediana se sitúa en torno a las 25 000 plaquetas/ μ l (83-88).

Hay unos pocos casos en los que la cifra de plaquetas es normal, pero estos casos presentan anticuerpos anti-FP4 sin que lo expliquen otras causas de trombosis. Si la cifra de plaquetas es normal, habrá que repetir el hemograma a diario, ya que el STT puede estar en una fase incipiente. En los casos poco concluyentes, la elevación del dímero D puede ser igualmente indicativa, y otros parámetros analíticos pueden resultar de utilidad (1-30).

2. Extensión o frotis de sangre

Es preciso realizar un frotis de sangre periférica para descartar una pseudotrombocitopenia por la aglutinación de plaquetas. En un caso de STT se describe la presencia de esquistocitos (hematíes fragmentados) (6).

3. Dímero D

Si el valor del dímero D cuadruplica el límite superior normal (normalmente $>4000 \mu\text{g/l UEF}$), también es muy indicativo de STT, mientras que un valor de entre 2000 y 4000 $\mu\text{g/l UEF}$ puede serlo (3-6).

4. Anticuerpos dirigidos contra el factor plaquetario 4

La detección de anticuerpos anti-FP4, si no hay tratamiento con heparina, es muy específica del STT (4-6). Sin embargo, la sensibilidad del análisis se ve influida por el momento en que se realiza y la técnica empleada (idealmente, un ELISA, ya que los inmunoensayos rápidos no son ni sensibles ni específicos, por lo que, en la medida de lo posible, no deben utilizarse). El ELISA para la detección de anticuerpos anti-FP4 debe realizarse con una muestra obtenida antes de administrarse IgIV, ya que estas pueden alterar los resultados.

5. Fibrinógeno

Las concentraciones sanguíneas de fibrinógeno tienden a aumentar en el STT, pero si bajan o se mantienen reducidas ($<1,5 \text{ g/l}$) debe considerarse un signo de empeoramiento del STT.

6. Otros parámetros de la coagulación: tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activado

Siempre que sea posible, debe determinarse el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) como parte del diagnóstico diferencial de otros trastornos coagulatorios, como la CID.

7. Pruebas de detección del SARS-CoV-2

Debe realizarse un análisis de detección del SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, a partir de un hisopado orofaríngeo, a todos los pacientes con sospecha de STT, indicando el resultado cuando se notifique el caso. También se valorará realizar una prueba de anticuerpos en suero para determinar la exposición previa al SARS-CoV-2.

El [cuadro 3 del anexo 4](#) resume el diagnóstico analítico diferencial entre el STT, la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y la CID. Un paciente con trombocitopenia aislada que no llegue a desarrollar trombosis quizá presente PTI posvacunal, y no STT. En el [cuadro 4 del anexo 4](#) se enumeran otras entidades que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las trombosis, las trombosis diseminadas y las trombocitopenias.

Diagnóstico por la imagen

Las exploraciones de imagen y el proceso diagnóstico de las trombosis deben fundamentarse en los síntomas y la ubicación. En el [cuadro 5 del anexo 4](#) se resumen las técnicas de diagnóstico compatibles con la confirmación de trombosis o tromboembolia y las que pueden ser indicativas pero no concluyentes (89-98).

En el [cuadro 6 del anexo 4](#) se resumen los signos radiológicos típicos y específicos y las exploraciones óptimas y alternativas que pueden ser útiles en el diagnóstico del STT. La calificación de «óptimo» corresponde a la sensibilidad, la especificidad y la disponibilidad. En caso de sospecharse de una TSVC, debe procederse a las pruebas de imagen cuanto antes, no solo para corroborar el diagnóstico, sino también para descartar alteraciones intracraneales que incrementen el riesgo de complicaciones o requieran intervención neuroquirúrgica urgente. Esto habrá de considerarse si el paciente presenta alteraciones en la oftalmoscopia, reducción del nivel de conciencia, convulsiones o focalidad neurológica.

Manejo clínico de los casos

Los pacientes con sospecha de STT en los 30 días siguientes a la vacunación deben ser derivados sin demora a un servicio de urgencias hospitalario, para proceder a una evaluación. En el abordaje de un presunto STT puede resultar muy útil la evaluación multidisciplinaria, siempre que esté disponible, con interconsulta a los profesionales de hematología, neurología, neurocirugía, radiología, medicina intensiva, medicina interna y urgencias. Habrá que ingresar al paciente y, siempre que sea posible, trasladarlo a un hospital de atención especializada que disponga de todos los servicios citados (83, 84, 99-102).

La evaluación clínica debe comprender los signos y síntomas de trombosis. Las TSVC pueden cursar con cefaleas, alteraciones visuales, convulsiones, alteración del estado mental, reducción del nivel de conciencia, focalidad neurológica y vómitos; las trombosis esplánicas pueden ocasionar dolor abdominal, náuseas, diarreas o estreñimiento, fiebre, anorexia, dorsalgias o hemorragias digestivas; las trombosis venosas profundas se manifiestan con dolor o dolorimiento, edema, rubor y distensión venosa; las embolias pulmonares pueden provocar disnea, dolor torácico, dificultad para realizar ejercicios físicos, hemoptisis, síncope o palpitaciones; el infarto de miocardio puede producir dolor precordial o irradiado al brazo izquierdo, disnea o cianosis; por su parte, el ictus isquémico provoca síntomas neurológicos focales de aparición súbita (para más información, véase el [cuadro 2 del anexo 4](#)). Donde la incidencia y transmisión de la COVID-19 sea importante, se hará al paciente una prueba de detección del virus y, siempre que sea posible, una oftalmoscopia para comprobar si presenta papiledema. Se solicitarán exploraciones de imagen según el índice de sospecha clínica, pero no habrá que demorar dichas exploraciones mientras se esperen los resultados de la PCR o la oftalmoscopia. En el [cuadro 6 del anexo 4](#) se describen las diferentes técnicas de diagnóstico, incluidas las exploraciones óptimas y alternativas. Es preciso mantener a los pacientes en observación, ya que pueden producirse nuevas trombosis, y en el 20%-25% de los casos se han descrito trombosis múltiples.

Si se diagnostica o se sospecha de una trombosis arterial o venosa y existe asociación cronológica con una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo, deberán solicitarse las pruebas analíticas que se han indicado anteriormente, además de al menos un **hemograma completo** y, cuando sea posible, un análisis del dímero D. Si el índice de sospecha de STT sigue siendo alto pero la cifra de plaquetas es normal, habrá que **repetir el recuento de plaquetas a diario**. Otros análisis de laboratorio que pueden realizarse son el frotis de sangre periférica, el dímero D, la concentración de fibrinógeno, otros parámetros coagulatorios y los anticuerpos anti-FP4. En el [cuadro 3 del anexo 4](#) se describe el diagnóstico diferencial de las trombosis, según los resultados analíticos.

Es importante recordar que un paciente con valores elevados de dímero D y una cifra de plaquetas que se mantiene baja, o con alteraciones analíticas específicas de determinados órganos (como la elevación de las enzimas hepáticas), puede tener una trombosis sutil u oligosintomática.

Es preciso facilitar a los vacunados la comunicación de estos síntomas, por ejemplo mediante líneas de atención telefónica, centros de vacunación hospitalaria y sistemas de notificación en línea.

Las **figuras 2 y 3** resumen el proceso diagnóstico.

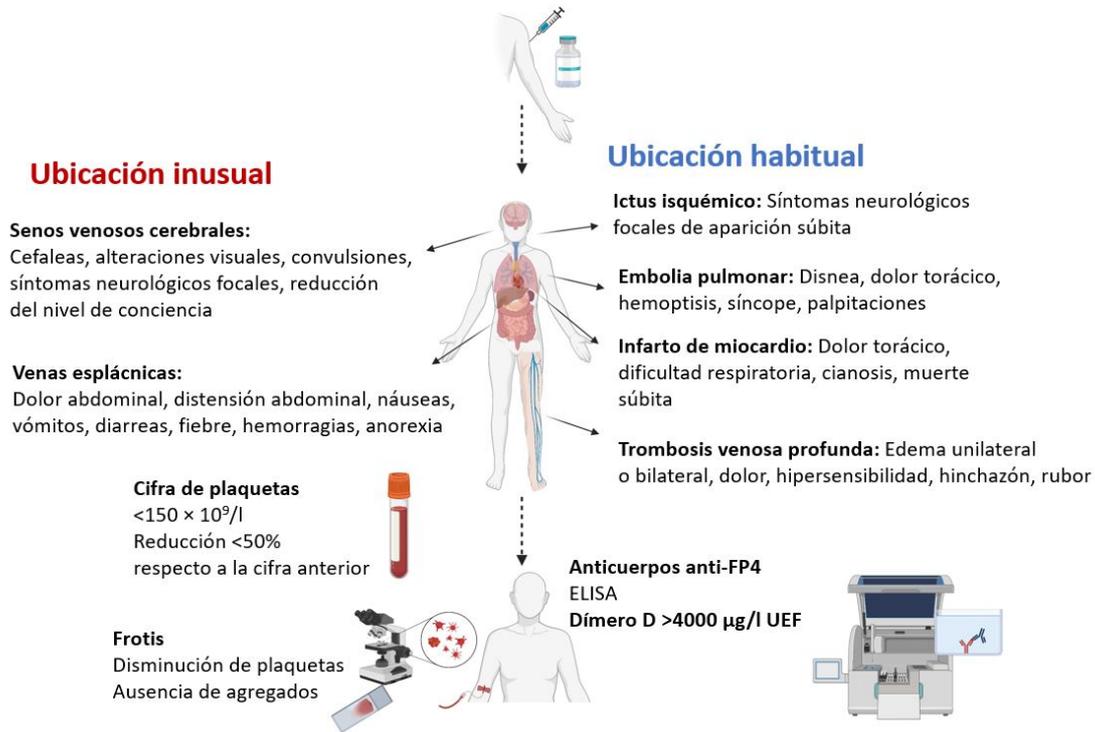


Figura 2. Proceso de diagnóstico clínico de pacientes con signos y síntomas de trombotosis en los 30 días siguientes a la administración de una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus no replicativo

Figura elaborada con BioRender.com

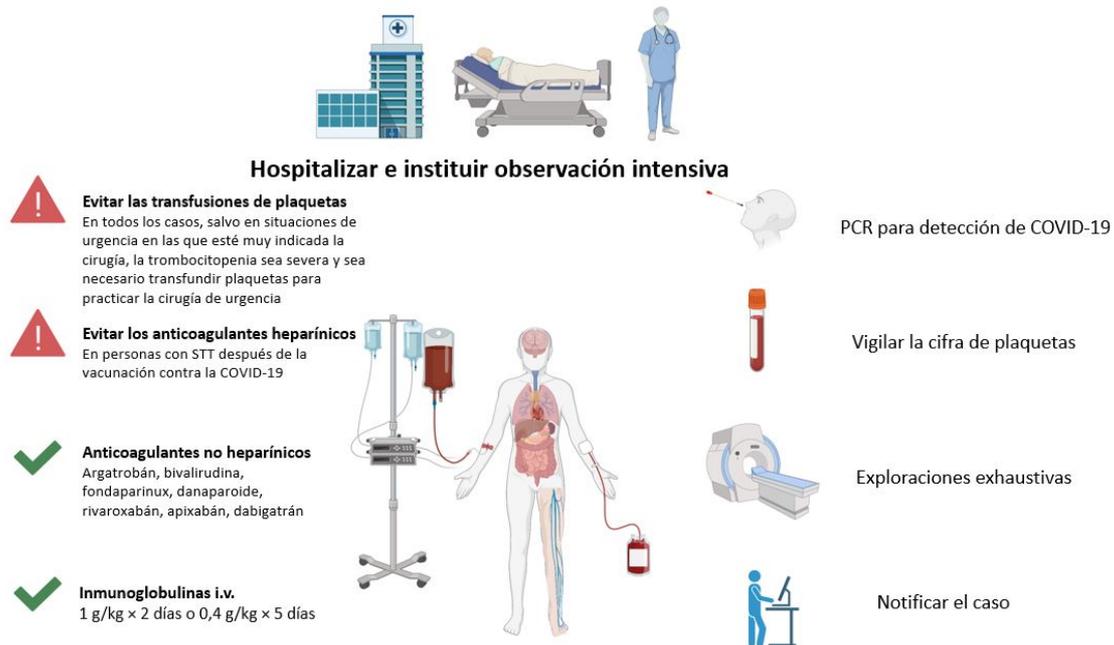


Figura 3: Manejo clínico de pacientes con STT posible, probable o confirmado tras la vacunación

Figura elaborada con BioRender.com

Recomendaciones de tratamiento

En el [anexo 2](#) y el [anexo 3](#) se ofrecen más detalles sobre la metodología empleada para evaluar las evidencias científicas y formular estas recomendaciones. Consúltense el [resumen de los resultados](#) y los [cuadros de evidencia](#), que contienen todos los detalles relativos a los datos utilizados para formular estas recomendaciones.

Recomendación n.º 1: La OMS desaconseja el uso de heparina en personas con STT tras la vacunación contra la COVID-19 (*recomendación condicional, certeza muy baja*).

Recomendación n.º 2: La OMS desaconseja la infusión de plaquetas para personas aquejadas de STT tras la vacunación contra la COVID-19 en todos los casos, salvo en situaciones de urgencia en las que esté muy indicada la cirugía, la trombocitopenia sea severa y sea necesario transfundir plaquetas para proceder a la cirugía de urgencia (*recomendación fuerte, certeza muy baja*).

La OMS recomienda el uso de IgIV o anticoagulantes no heparínicos (ACNH) para las personas que presenten STT después de recibir la vacuna contra la COVID-19 (*recomendación fuerte, certeza muy baja*).

En el [anexo 6](#) se aportan todos los detalles sobre el proceso de decisión basado en las evidencias científicas.

El [cuadro 7 del anexo 4](#) contiene ejemplos de anticoagulantes no heparínicos recogidos en las directrices y recomendaciones nacionales para el tratamiento del STT que están disponibles en este momento (103-150). Se ha realizado una evaluación GRADE de los casos existentes a partir de la información disponible con estas opciones. No es posible efectuar, por el momento, una evaluación GRADE de las opciones de tratamiento individuales, ya que no hay suficientes casos tratados con cada una. Será posible realizar una evaluación GRADE de las opciones de tratamiento en sucesivas versiones de estas orientaciones, a medida que aumente la experiencia mundial con los casos de STT.

El grupo de elaboración de directrices (GDG) no ofrece recomendaciones sobre el tratamiento con corticoides, pero constata el uso generalizado de estos fármacos y la posibilidad de que se administren en combinación con otros tratamientos.

Recomendaciones relativas a la vacunación, la prevención y los cambios de hábitos personales en pacientes recuperados de un STT y en la población general

No se han encontrado estudios que aporten información sobre la profilaxis y los hábitos personales en relación con el STT posvacunal. A continuación se exponen algunas consideraciones importantes.

1. Vacunaciones sucesivas

Los pacientes que presenten un STT tras la administración de una vacuna vectorizada por un adenovirus no replicativo no deben recibir la segunda dosis de la misma vacuna, para no volver a exponerse al antígeno causante.

2. Posibles medicamentos profilácticos para prevenir los fenómenos trombótico-trombocitopénicos y otras medidas profilácticas

No hay estudios sobre medicamentos profilácticos en pacientes aquejados de un STT posvacunal, pero algunos estudios sí abordan el tratamiento a largo plazo con antitrombóticos para prevenir el STT en pacientes que convalecen de la COVID-19. En este momento no hay indicaciones ni directrices relativas al tratamiento profiláctico con anticoagulantes y antiagregantes en pacientes con otros factores de riesgo de trombosis.

3. Fármacos contraindicados

Se desaconseja la administración de anticoagulantes heparínicos a pacientes con sospecha de STT. No hay datos suficientes para contraindicar otros fármacos que se hayan asociado con los síndromes de trombocitopenias inmunitarias.

4. Contraindicación de vacunas anti-COVID-19 vectorizadas por adenovirus

Se deben evitar las vacunas vectorizadas por adenovirus, ya sean contra la COVID-19 o contra otras infecciones, cuando el paciente tenga antecedentes de HIT o de trombosis arteriales o venosas importantes en asociación con estados trombocitopénicos.

Referencias bibliográficas

1. Agencia Europea de Medicamentos. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Actualización de 29 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-29-march-2021_en.pdf [consultado el 22 de abril de 2021].
2. Agencia Europea de Medicamentos. COVID-19 Vaccine Janssen: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 20 de abril de 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> [consultado el 30 de abril de 2021].
3. Agencia Europea de Medicamentos. COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca AB. Actualización de 14 de abril de 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-april-2021_en.pdf [consultado el 22 de abril de 2021].
4. 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.
5. 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.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwilinn A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood.* 2021: blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
7. Agencia Europea de Medicamentos. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) (Other viral vaccines). 8 de abril de 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant_en.pdf [consultado el 30 de mayo de 2021].
8. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 202: 182-183.
9. D'Agostino V, Caranci F, Negro A, Piscitelli V, Tuccillo B, Fasano F, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021; 11 (4): 285
10. 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
11. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021; 10 (8): 1599.
12. Castelli GP, Pognani C, Sozzi C, Franchini M, Vivona L. Cerebral venous sinus thrombosis associated with thrombocytopenia post-vaccination for COVID-19. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 137.
13. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384 (20): 1964-1965.
14. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
15. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
16. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COV2-S vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021: S0735-6757 (21)00376-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.
17. Jamme M, Mosnino E, Hayon J, Franchineau G. Fatal cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination. *Intensive Care Med.* 2021: 1–2. DOI: 10.1007/s00134-021-06425-y.

18. Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
19. Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021; 141. 10.4045/tidsskr.21.0312.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (7): 1771-1775.
21. Porres-Aguilar M, Lazo-Langner A, Panduro A, Uribe M. COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: An emerging cause of splanchnic vein thrombosis. *Ann Hepatol*. 2021; 23: 100356. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100356.
22. Hocking J, Chunilal SD, Chen V, Brighton T, Nguyen J, Tan J, et al. The first known ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in Australia. Prepublicación en *Med J Austral*. Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2021/first-known-chadox1-ncov-19-vaccine-induced-thrombotic-thrombocytopenia-australia> [consultado el 17 de mayo de 2021].
23. Chatterjee S, Ojha UK, Vardhan B, Tiwari A. Myocardial infarction after COVID-19 vaccination-casual or causal? *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15 (3): 1055-1056.
24. McCrae KR. Thrombotic thrombocytopenia due to SARS-CoV-2 vaccination. *Cleve Clin J Med*. 2021. DOI: 10.3949/ccjm.88a.ccc078.
25. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, Betsch M, Hatam N, Eschweiler J, et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2020; 43 (3): 449-460.
26. Borhani Haghighi A, Edgell RC, Cruz-Flores S, Feen E, Piriayat P, Vora N, et al. Mortality of cerebral venous-sinus thrombosis in a large national sample. *Stroke*. 2012 Jan; 43 (1): 262-264.
27. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004 Mar; 35 (3): 664-670.
28. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020; 395 (10240): 1845-1854.
29. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al.; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 396 (10249): 467-478.
30. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020; 396 (10249): 479-488.
31. *GRADE Handbook*. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqebmir9> [consultado el 30 de mayo de 2021].
32. Brighton Collaboration. Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition> [consultado el 22 de abril de 2021].
33. Burn E, Li X, Kotska K, Stewart HM, Reich C, Seager S, et al. Background rates of five thrombosis with thrombocytopenia syndromes of special interest for COVID-19 vaccine safety surveillance: incidence between 2017 and 2019 and patient profiles from 20.6 million people in six European countries. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257083>. Versión de 14 de mayo de 2021.
34. Li X, Ostropolets A, Makadia R, Shaoibi A, Rao G, Sena AG, et al. Characterizing the incidence of adverse events of special interest for COVID-19 vaccines across eight countries: a multinational network cohort study. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.03.25.21254315>. Versión publicada el 17 de abril de 2021.
35. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J*. 2021: 2100956. DOI: 10.1183/13993003.00956-2021.
36. Otite FO, Patel S, Sharma R, Khandwala P, Desai D, Latorre JG, et al. Trends in incidence and epidemiologic characteristics of cerebral venous thrombosis in the United States. *Neurology*. 2020 Oct 20; 95 (16): e2200-e2213.

37. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ, et al. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci.* 2021; 427: 117532.
38. Pottegård A, Lund LC, Karlstad Ø, Dahl J, Andersen M, Hallas J, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ.* 2021; 373: n1114.
39. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
40. Pawlowski C, Rincon-Hekking J, Awasthi S, Pandey V, Lenehan P, Venkatakrishnan AJ, et al. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is not significantly linked to COVID-19 vaccines or non-COVID vaccines in a large multi-state US health system. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255806>. Versión de 23 de abril de 2021.
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletines de Farmacovigilancia. Boletín publicado el 9 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/> [consultado el 22 de abril de 2021].
42. Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido. Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting. Actualizado el 27 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting#contents> [consultado el 30 de mayo de 2021].
43. Chan BTB, Bobos P, Odutayo A, Pai M. Meta-analysis of risk of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>. Versión publicada el 8 de mayo de 2021.
44. Shay DK, Gee J, Su JR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70 (18): 680-684.
45. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, Guh AY, Gargano JW, Wallace M, et al. Updated recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine after reports of thrombosis with thrombocytopenia syndrome among vaccine recipients - United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70 (17): 651-656.
46. Administración de Medicamentos y Alimentos (Estados Unidos de América). Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146304/download> [consultado el 15 de mayo de 2021].
47. Departamento de Salud (Gobierno de Australia). ATAGI update following weekly COVID-19 meeting – 23 June 2021. Disponible en: <https://www.health.gov.au/news/atagi-update-following-weekly-covid-19-meeting-23-june-2021> [consultado el 2 de julio de 2021].
48. Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido. Coronavirus vaccine – summary of yellow card reporting. Publicado el 5 de febrero de 2021, actualizado a 10 de junio de 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/992984/20210610_Coronavirus_vaccine_-_summary_of_Yellow_Card_reporting.pdf [consultado el 16 de junio de 2021].
49. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic vein thrombosis: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 449-461.
50. Qi X, De Stefano V, Senzolo M, Xu H, Mancuso A. Splanchnic vein thrombosis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 506136.
51. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001; 344 (17): 1286-1292.
52. De Stefano V, Qi X, Betti S, Rossi E. Splanchnic vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms: molecular-driven diagnosis and long-term treatment. *Thromb Haemost.* 2016; 115 (2): 240-249.
53. Ramrakhiani N, Sharma DK, Dubey R, Gupta P, Sharma A, Sharma KK. Clinical profile, risk factors and outcomes in patients with cerebral venous sinus thrombosis: a study from Western India. *J Assoc Physicians India.* 2019; 67 (9): 49-53.

54. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664-670.
55. Kalita J, Misra UK, Singh RK. Do the risk factors determine the severity and outcome of cerebral venous sinus thrombosis? *Transl Stroke Res*. 2018; 9 (6): 575-581.
56. Pan L, Ding J, Ya J, Zhou D, Hu Y, Fan C, et al. Risk factors and predictors of outcomes in 243 Chinese patients with cerebral venous sinus thrombosis: A retrospective analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 183: 105384.
57. McBane RD 2nd, Tafur A, Wysokinski WE. Acquired and congenital risk factors associated with cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res*. 2010; 126 (2): 81-87.
58. Saadatinia M, Fatehi F, Basiri K, Mousavi SA, Mehr GK. Cerebral venous sinus thrombosis risk factors. *Int J Stroke*. 2009; 4 (2): 111-123.
59. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Palankar R, Aurich K, et al. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Prepublicación. *Research Square*. 10.21203/rs.3.rs-440461/v1. Publicado el 20 de abril de 2021.
60. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373 (19): 1883-1884.
61. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15 (11): 2099-2114.
62. Hofherr SE, Mok H, Gushiken FC, Lopez JA, Barry MA. Polyethylene glycol modification of adenovirus reduces platelet activation, endothelial cell activation, and thrombocytopenia. *Hum Gene Ther*. 2007; 18 (9): 837-838.
63. Cichon G, Schmidt HH, Benhidjeb T, Löser P, Ziemer S, Haas R, et al. Intravenous administration of recombinant adenoviruses causes thrombocytopenia, anemia and erythroblastosis in rabbits. *J Gene Med*. 1999; 1 (5): 360-371.
64. Schnell MA, Zhang Y, Tazelaar J, Gao GP, Yu QC, Qian R, et al. Activation of innate immunity in nonhuman primates following intraportal administration of adenoviral vectors. *Mol Ther*. 2001; 3 (5 Pt 1): 708-722.
65. Wolins N, Lozier J, Eggerman TL, Jones E, Aguilar-Córdova E, Vostal JG. Intravenous administration of replication-incompetent adenovirus to rhesus monkeys induces thrombocytopenia by increasing in vivo platelet clearance. *Br J Haematol*. 2003; 123 (5): 903-905.
66. Varnavski AN, Calcedo R, Bove M, Gao G, Wilson JM. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naive and pre-immunized mice. *Gene Ther*. 2005; 12 (5): 427-436.
67. AbdelMassih A, Hozaien R, El Shershaby M, Kamel A, Ismail HA, Fouda R. Is the heparin-induced thrombocytopenia-like syndrome associated with ChAdOx vaccine related to the vaccine itself or to an autoimmune reaction to severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus: insights and implications from previous reports in infected cases? *New Microbes New Infect*. 2021; 41: 100884.
68. Smith CW, Kardeby C, Di Y, Lowe GC, Lester WA, Watson SP. Platelet activation by vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) patient serum is blocked by COX, P2Y₁₂ and kinase inhibitors. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.24.21255655>. Versión publicada el 27 de abril de 2021.
69. Kadkhoda K. Post-adenoviral-based COVID-19 vaccines thrombosis: A proposed mechanism. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (7): 1831-1832.
70. Parums DV. Editorial: SARS-CoV-2 mRNA Vaccines and the possible mechanism of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Med Sci Monit*. 2021; 27: e932899.
71. von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thromb Haemost*. 2021. doi: 10.1055/a-1481-3039.
72. Xie C, Vincent L, Chadwick A, Peschl H. COVID-19 vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia. *Eur Heart J*. 2021: ehab237. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab237.
73. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, van Dreden P, Ageno W, et al. SARS-CoV-2 vaccine and thrombosis: an expert consensus on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2021. DOI: 10.1055/a-1499-0119.
74. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Ambrosio G, Mattioli G. Heparin/PF4 antibodies formation after heparin treatment: temporal aspects and long-term follow-up. *Am Heart J*. 2009; 157 (3): 589-595.
75. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci*. 2008; 23: 4-15.

76. Singh RJ, Saini J, Varadharajan S, Kulkarni GB, Veerendrakumar M. Headache in cerebral venous sinus thrombosis revisited: Exploring the role of vascular congestion and cortical vein thrombosis. *Cephalalgia*. 2018; 38 (3): 503-510.
77. Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. *J Headache Pain*. 2010; 11 (2): 137-139.
78. García-Azorín D, Monje MHG, González-García N, Guerrero ÁL, Porta-Etessam J. Presence of red flags in patients with cerebral venous sinus thrombosis admitted to the emergency department because of headache: A STROBE compliant cohort-study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (29): e20900.
79. Mehta A, Danesh J, Kuruvilla D. Cerebral venous thrombosis headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23 (7): 47.
80. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13 (9): 555-565.
81. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet*. 2021; 397 (10285): e11. DOI: 10.1016/S0140-6736 (21)00872-2.
82. Greinacher A, Farnier B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94 (1): 132-5.
83. Avendaño-Solá C, Cámara R, Castellanos M, Ezpeleta D, García-Azorín D, Martínez CI, et al. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas del grupo de trabajo de expertos de FACME ad-hoc sobre el manejo de la trombosis venosa cerebral relacionada con la vacunación frente a COVID-19. *Neurología*. 2021 DOI: 10.1016/j.nrl.2021.05.001.
84. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK, McNeill E, Roh D, Akpan IJ. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. *J Neurol Sci*. 2021; 427: 117532. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117532.
85. Sørvoll IH, Horvei KD, Ernsten SL, Laegreid IJ, Lund S, Grønli RH, et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (7): 1813-1818.
86. 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.
87. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021; 41 (3): 184-189.
88. Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, et al. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021. DOI: 10.1111/jth.15362.
89. Linn J, Pfefferkorn T, Ivanicova K, Müller-Schunk S, Hartz S, Wiesmann M, et al. Noncontrast CT in deep cerebral venous thrombosis and sinus thrombosis: comparison of its diagnostic value for both entities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30 (4): 728-735.
90. Buyck PJ, Zuurbier SM, Garcia-Esperon C, Barboza MA, Costa P, Escudero I, et al. Diagnostic accuracy of noncontrast CT imaging markers in cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 2019; 92 (8): e841-e851.
91. Bonatti M, Valletta R, Lombardo F, Zamboni GA, Turri E, Avesani G, et al. Accuracy of unenhanced CT in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Med*. 2021; 126 (3): 399-404.
92. Tayyebi S, Akhavan R, Shams M, Salehi M, Farrokh D, Yousefi F, et al. Diagnostic value of non-contrast brain computed tomography in the evaluation of acute cerebral venous thrombosis. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 883.
93. Xu W, Gao L, Li T, Ramdoyal ND, Zhang J, Shao A. The performance of CT versus MRI in the differential diagnosis of cerebral venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2018; 118 (6): 1067-1077.
94. Gao L, Xu W, Li T, Yu X, Cao S, Xu H, et al. Accuracy of magnetic resonance venography in diagnosing cerebral venous sinus thrombosis. *Thromb Res*. 2018; 167: 64-73.
95. Sato T, Terasawa Y, Mitsumura H, Komatsu T, Sakuta K, Sakai K, et al. Venous stasis and cerebrovascular complications in cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Neurol*. 2017; 78 (3-4): 154-160.

96. Weimar C. Diagnosis and treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014; 14 (1): 417.
97. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019; 19 (10): 74.
98. Ciccone A, Zanotti B; working group on cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccination. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021; 89: 115-117.
99. 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. Disponible en: <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf> [consultado el 23 de abril de 2021].
100. Ministerio de Salud (Brasil). Coordenação Geral do Programa Nacional de I. Orientações para identificação investigação e manejo da síndrome de trombose e trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação contra o COVID-19 no Brasil. 2021. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/j33vc> [consultado el 30 de mayo de 2021].
101. 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. DOI: 10.1111/ejh.13665.
102. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018; 2 (22): 3360-3392.
103. George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol.* 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
104. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost.* 2021. DOI: 10.1111/jth.15346.
105. Einhäupl K, Stam J, Boussier MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (10): 1229-1235.
106. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42 (4): 1158-1192.
107. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J.* 2017; 2 (3): 195-221.
108. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet.* 1991; 338 (8767): 597-600.
109. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2003; 15 (1-2): 17-21.
110. Busch MA, Hoffmann O, Einhäupl KM, Masuhr F. Outcome of heparin-treated patients with acute cerebral venous sinus thrombosis: influence of the temporal pattern of intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol.* 2016; 23 (9): 1387-1392.
111. Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, Stam J, et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 2010; 41 (11): 2575-2580.
112. Misra UK, Kalita J, Chandra S, Kumar B, Bansal V. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2012; 19 (7): 1030-1036.
113. Afshari D, Moradian N, Nasiri F, Razazian N, Bostani A, Sariaslani P. The efficacy and safety of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in the treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosciences (Riyadh).* 2015; 20 (4): 357-361.
114. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2017; 17: 22-26.
115. Furie KL, Cushman M, Elkind MSV, Lyden PD, Saposnik G; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke.* 2021; 52 (7): 2478-2482.

116. Matthai WH Jr, Hursting MJ, Lewis BE, Kelton JG. Argatroban anticoagulation in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2005; 116 (2): 121-126.
117. Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, Schnöring H, Hatam N, Tingart M, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2021 DOI: 10.1007/s11096-021-01260-z.
118. Gleichgerrcht E, Lim MY, Turan TN. Cerebral venous sinus thrombosis due to low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Neurologist.* 2017; 22 (6): 241-244.
119. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, Lee J, Martin-Schild S, Shen L, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke.* 2012; 43 (3): 770-775.
120. Barreto AD, Ford GA, Shen L, Pedroza C, Tyson J, Cai C, et al.; ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke). *Stroke.* 2017; 48 (6): 1608-1616.
121. Berekashvili K, Soomro J, Shen L, Misra V, Chen PR, Blackburn S, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA Study). *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27 (12): 3647-3651.
122. Hwang SR, Wang Y, Weil EL, Padmanabhan A, Warkentin TE, Pruthi RK. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets.* 2020; 1-5. DOI: 10.1080/09537104.2020.1828574.
123. Sun Z, Lan X, Li S, Zhao H, Tang Z, Xi Y. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol.* 2017; 106 (4): 476-483.
124. Thorsteinsson GS, Magnusson M, Hallberg LM, Wahlgren NG, Lindgren F, Malmberg P, et al. Cerebral venous thrombosis and heparin-induced thrombocytopenia in an 18-year old male with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (28): 4576-4579.
125. Kuo KH, Kovacs MJ. Fondaparinux: a potential new therapy for HIT. *Hematology.* 2005; 10 (4): 271-275.
126. Shankar Iyer R, Tcr R, Akhtar S, Muthukalathi K, Kumar P, Muthukumar K. Is it safe to treat cerebral venous thrombosis with oral rivaroxaban without heparin? A preliminary study from 20 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018; 175: 108-111.
127. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The role of warfarin and rivaroxaban in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Cureus.* 2019; 11 (5): e4589.
128. Maqsood M, Imran Hasan Khan M, Yameen M, Aziz Ahmed K, Hussain N, Hussain S. Use of oral rivaroxaban in cerebral venous thrombosis. *J Drug Assess.* 2020; 10 (1): 1-6.
129. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv.* 2020; 4 (24): 6250-6258.
130. Fatima M, Asghar MS, Abbas S, Iltaf S, Ali A. An observational study to evaluate the effectiveness of rivaroxaban in the management of cerebral venous sinus thrombosis. *Cureus* 2021; 13 (3): e13663.
131. Esmaeili S, Abolmaali M, Aarabi S, Motamed MR, Chaibakhsh S, Joghataei MT, et al. Rivaroxaban for the treatment of cerebral venous thrombosis. *BMC Neurol.* 2021; 21 (1): 73.
132. Covut F, Kewan T, Perez O, Flores M, Haddad A, Daw H. Apixaban and rivaroxaban in patients with cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2019; 173: 77-78.
133. Rao SK, Ibrahim M, Hanni CM, Suchdev K, Parker D, Rajamani K, et al. Apixaban for the treatment of cerebral venous thrombosis: A case series. *J Neurol Sci.* 2017; 381: 318-320.
134. Li H, Yao M, Liao S, Chen J, Yu J. Comparison of novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with cerebral venous sinus thrombosis on efficacy and safety: A systematic review. *Front Neurol.* 2020; 11: 597623.
135. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Shorr R, Fergusson DA, Le Gal G, et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2021; 11 (2): e040212.
136. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (2): 265-277.
137. Riva N, Carrier M, Gatt A, Ageno W. Anticoagulation in splanchnic and cerebral vein thrombosis: An international vignette-based survey. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4 (7): 1192-1202.

138. Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2008; 39 (5): 1487-1490.
139. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, Loy D, Bellon RJ, McCarthy K, et al. Epidemiology, endovascular treatment, and prognosis of cerebral venous thrombosis: US center study of 152 patients. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (6): e005480.
140. Liao CH, Liao NC, Chen WH, Chen HC, Shen CC, Yang SF, et al. Endovascular mechanical thrombectomy and on-site chemical thrombolysis for severe cerebral venous sinus thrombosis. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 4937.
141. Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir*. Suppl. 2005; 94: 177-183.
142. Riva N, Ageno W. Cerebral and splanchnic vein thrombosis: advances, challenges, and unanswered questions. *J Clin Med*. 2020; 9 (3): 743.
143. Karnam A, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT): Consider IVIG batch in the treatment. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (7): 1838-1839.
144. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020; 31 (5): 287-292.
145. Dougherty JA, Yarsley RL. Intravenous immune globulin (IVIG) for treatment of autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2021; 55 (2): 198-215.
146. 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.
147. Guetl K, Gary T, Raggam RB, Schmid J, Wölfler A, Brodmann M. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia treated with immunoglobulin and argatroban. *Lancet*. 2021; 397 (10293): e19.
148. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood*. 2000; 96 (3): 846-851.
149. Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, Bahlmann A, Brezina T, Werner P, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014; 18 (5): 588.
150. 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*. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107051.

Agradecimientos

Composición del grupo de elaboración de directrices (GDG)

- 1) Ayesha Kamal, profesora de neurología, Programa de Ictus, Universidad Aga Khan de Karachi (Pakistán).
- 2) Claudia Patricia Vaca González, profesora de farmacología, Universidad Nacional de Colombia.
- 3) Dale Nordenberg, Brighton Collaboration*, médico especialista en TIH, Nueva York (Estados Unidos de América).
- 4) Doris Oberle, investigadora adjunta, Instituto Paul Ehrlich, Langen (Alemania).
- 5) Dure Samin Akram, pediatra, Programa de Educación y Alfabetización en Salud (HELP), Karachi (Pakistán); vicepresidenta del GACVS.
- 6) Georgy Genov, director de la Oficina de Farmacovigilancia, Agencia Europea de Medicamentos, Ámsterdam (Países Bajos).
- 7) Huyen Tran, profesor y director, Ronald Sawers Haemophilia Treatment Centre y Clinical Thrombosis Service, Melbourne (Australia).
- 8) Imo J. Akpan, hematólogo y profesor adjunto de medicina, Columbia University Irving Medical Center, Nueva York (Estados Unidos de América).
- 9) Julio Reséndiz, neurocirujano, Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de Helsinki (Finlandia).
- 10) Kameshwar Prasad**, antiguo director del área de Neurología y actual director de Epidemiología Clínica, Instituto de Ciencias Médicas de la India, Nueva Delhi (India).
- 11) Kim Mulholland, profesora de salud infantil, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne (Australia).
- 12) Kiran Thakur, neurólogo, Columbia University Irving Medical Center y New York Presbyterian Hospital (Estados Unidos de América).
- 13) Narendra K. Arora, director ejecutivo, INCLIN Trust International, Nueva Delhi (India).
- 14) Prasanna Kumar, profesor de anatomía patológica, PSG Institute of Medical Sciences & Research, Coimbatore (India).
- 15) Riitta Lassila, directora de la Unidad de Trastornos de la Coagulación y profesora de medicina coaguladora, Hospital Universitario de Helsinki (Finlandia).
- 16) Tom Solomon, jefe de Neurología y director de la Unidad de Investigaciones para la Protección de la Salud en Infecciones Emergentes y Zoonóticas, National Institute for Health Research; Institute of Infection, Veterinary & Ecological Sciences, Liverpool (Reino Unido).
- 17) Ushma Mehta, directora de investigación, Centre for Infectious Disease Epidemiology and Research, School of Public Health and Family Medicine, Universidad de Ciudad del Cabo (Sudáfrica).
- 18) Viola Macolić-Šarinić, directora del Comité Científico del PRAC, Agencia Europea de Medicamentos, Ámsterdam (Países Bajos).

* La OMS agradece las excelentes aportaciones de Dale Nordenberg (Brighton Collaboration) para la elaboración de esta clasificación.

**El doctor Kameshwar Prasad fue el primero en proponer a la OMS la clasificación de los STT por grado de certeza.

Miembros de la Secretaría de la OMS, todos de la sede de Ginebra (Suiza)

- 1) Adwoa Bentsi Enchill, Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos (IVB).
- 2) Annick Janin, Reglamentación y Precalificación (RPQ).
- 3) Janet Victoria Díaz, Fortalecimiento de la Preparación de los Países (CRS).
- 4) Jesús López Alcalde, División Científica (SCI).
- 5) Kavita Kothari, Garantía de la Calidad de Normas y Criterios (QNS).
- 6) Lisa Askie, Garantía de la Calidad de Normas y Criterios (QNS).
- 7) Lucy Turner, Garantía de la Calidad de Normas y Criterios (QNS).
- 8) Madhava Ram Balakrishnan, Reglamentación y Precalificación (RPQ).
- 9) Mónica Ballesteros Silva, Garantía de la Calidad de Normas y Criterios (QNS).
- 10) Nicoline Schiess, Salud Mental y Consumo de Sustancias (MSD).
- 11) Penny Ward, Reglamentación y Precalificación (RPQ).
- 12) Shanthi Pal, Reglamentación y Precalificación (RPQ).
- 13) Tarun Dua, Salud Mental y Consumo de Sustancias (MSD).
- 14) Taskeen Khan, Enfermedades no Transmisibles (NCD).

Experto en la materia: David García Azorín, neurólogo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España).

Metodóloga: Nandi Siegfried, directora especialista, Medical Research Council of South Africa; profesora de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Ciudad del Cabo (Sudáfrica).

Deseamos extender nuestro agradecimiento a Charway-Felli (Hospital Militar de Accra, Ghana), Houda Sefiani (Centro de Toxicología y Farmacovigilancia de Marruecos), Alla Guekht (Universidad Estatal de Medicina, Moscú), Ricardo Allegri (Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea - FLENI, Buenos Aires) y Fan Ke Hoo (Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Putra de Malasia, Serdang, Malasia), quienes han realizado una revisión externa del borrador preliminar de las presentes orientaciones.

Anexos

Anexo 1. Factores de riesgo de trombosis

Los principales factores de riesgo de trombosis venosas en la población general son:

- trastornos protrombóticos hereditarios (factor V de Leiden, mutación G2021A del gen de la protrombina, déficit de antitrombina, déficit de proteína S, déficit de proteína C);
- embarazo y puerperio;
- tratamiento hormonal o anticonceptivo;
- obesidad;
- cáncer;
- neoplasias mieloproliferativas;
- inmovilidad;
- deshidratación;
- tabaquismo;
- infecciones;
- trastornos inflamatorios o inmunitarios (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Behçet, enfermedad tiroidea, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, síndrome nefrótico, sarcoidosis, hemoglobinuria paroxística nocturna);
- cateterismo de vena yugular;
- traumatismo;
- anemia severa;
- intervención neuroquirúrgica reciente;
- convalecencia posoperatoria.

La hepatopatía crónica es el principal factor de riesgo de trombosis de venas esplácnicas, pero las neoplasias mieloproliferativas, el cáncer, la quimioterapia, la esteatosis hepática, la diabetes y la celiaquía también son factores de riesgo conocidos. Los enfermos de COVID-19 también corren un riesgo significativamente más alto de sufrir fenómenos trombóticos, incluidas las TSVC, si bien en la mayoría de los casos notificados no se aprecian marcadores de infección activa o reciente por el SARS-CoV-2.

Anexo 2. PICO 1: De las evidencias científicas a la toma de decisiones

Resultados de la revisión bibliográfica rápida

En la revisión se han encontrado ocho estudios que aportan datos válidos sobre la recuperación (siete series de casos y un caso clínico) en 127 pacientes, 45 de los cuales recibieron tratamiento con heparina (5, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 39). A la fecha de publicación de cada uno de los estudios, se habían recuperado 68 de los 127 pacientes (53,5%). La tasa de recuperación de los pacientes tratados con heparina es de 7/14 (50%), según los datos de cuatro estudios que suman 14 pacientes (5, 6, 10, 11).

Nueve estudios aportan datos válidos en relación con la mortalidad (siete series de casos y dos casos clínicos) en 128 pacientes, 46 de los cuales recibieron heparina (5, 6, 10, 11, 13, 14, 18, 39). La tasa de mortalidad global es de 30/128 (23,4%). La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con heparina es de 6/32 (18,7%), según los datos de cinco estudios que suman 32 pacientes (5, 10, 11, 14, 15).

Ocho estudios aportan datos válidos sobre las hemorragias (seis series de casos y dos casos clínicos), con un total de 67 pacientes, 34 de ellos tratados con heparina (5, 6, 10, 11, 13-15, 39). La tasa global de hemorragias intracraneales es de 27/67 (40,3%). Dicha tasa es de 7/21 (33,3%) entre los pacientes tratados con heparina, según los datos disponibles de seis estudios (5, 6, 10, 11, 13, 14).

La certeza de las evidencias es muy baja por lo que respecta a la recuperación, la mortalidad y las hemorragias.

Certeza de las evidencias

Todos los estudios son observacionales; se trata de series de casos o de casos clínicos. Hay nueve estudios válidos a efectos de la mortalidad y ocho a efectos de la incidencia de hemorragias y la recuperación. Hay 127 pacientes válidos para evaluar la recuperación, 128 para la mortalidad y 67 para las hemorragias. El total de pacientes tratados es de 14 para evaluar la recuperación, 32 para la mortalidad y 21 para las hemorragias. Se considera que el riesgo de sesgo es muy grave, y puede haber un sesgo de selección, ya que es más probable que los casos mortales se publicasen enseguida (en un plazo de cinco a ocho días). No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, tratamientos concomitantes, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto. Se considera que el grado de inconsistencia es grave, ya que en muchos estudios no se describe la dosis, en tanto que la duración y los protocolos de seguimiento varían de uno a otro. La imprecisión se considera muy grave, ya que el número de pacientes incluidos es inferior al número que sería necesario para un ensayo de potencia adecuada, según un cálculo del tamaño muestral. Existe, igualmente, una fuerte sospecha de sesgo de publicación.

Relación entre los beneficios y los efectos nocivos

Las evidencias son muy limitadas y el [grupo de elaboración de directrices](#) (GDG) convino en calificar la certeza como muy baja. A la hora de valorar el equilibrio entre los beneficios y los efectos nocivos, los integrantes del GDG también comentaron que, en la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), cuyas características clínicas se parecen a las del STT, los anticoagulantes heparínicos serían más dañinos que beneficiosos y que, por lo que se sabe sobre la fisiopatología del STT, la heparina también puede ser nociva en este caso. Los expertos del GDG coinciden en la necesidad de recabar más datos y de mejor calidad, y algunos afirman que la heparina podría ser nociva y que no se ha demostrado que comporte un beneficio en el STT.

Valores y preferencias

No se encontraron datos sobre el valor o el beneficio que perciben los pacientes en la heparina. La heparina es el principal tratamiento para la mayoría de las trombosis y los procesos tromboembólicos; también es el anticoagulante que más se utiliza. Los integrantes del GDG señalaron que, si los pacientes conocieran la incertidumbre de los datos y fueran conscientes de los posibles efectos nocivos, algunos optarían por no recibir heparina. No obstante, globalmente, el GDG coincide en que es probable que haya gran incertidumbre y variabilidad en cómo valorarían los pacientes la heparina para el tratamiento del STT.

Utilización de recursos

El GDG comentó que no todos los anticoagulantes heparínicos exigen los mismos recursos. La heparina no fraccionada requiere de administración intravenosa continua y controles analíticos frecuentes para ajustar las dosis; en cambio, la heparina de bajo peso molecular no requiere controles regulares, pero sí se necesita formación especial para administrarla.

El GDG también advirtió que no todos los anticoagulantes heparínicos son igual de eficientes en relación con el costo, el cual se asocia no solo al precio directo del producto sino también a los controles analíticos y las visitas de seguimiento.

Como no hay datos específicos para fundamentar esta valoración, el GDG estima que los costos del tratamiento con heparina probablemente sean variables, y algunos miembros del GDG sostienen que dichos costos serían elevados.

Equidad y derechos humanos

El GDG comentó que recomendar tratamientos no heparínicos como sustitutos de la heparina probablemente reduciría la equidad, ya que muchos no están disponibles en todos lados, por lo que la elección se vería limitada. La heparina está disponible en muchos países de ingresos bajos y medianos, mientras que los anticoagulantes no heparínicos no siempre lo están.

Aceptabilidad y viabilidad

Los integrantes del GDG estiman que no todos los anticoagulantes no heparínicos serían igual de aceptables para todas las partes implicadas, que no todos los tratamientos con productos no heparínicos son equivalentes y que, además, no todos se consiguen fácilmente en todos lados. Los miembros del GDG señalaron que la heparina es el anticoagulante parenteral más utilizado y que muchos facultativos quizá no cuenten con la formación necesaria para utilizar productos no heparínicos o no los conozcan.

Justificación de la recomendación

El GDG formuló la recomendación condicional *contraria* al uso de heparina para los pacientes diagnosticados de STT secundario a la vacuna contra la COVID-19 por los motivos siguientes:

- 1) Por la incertidumbre de los datos disponibles actualmente sobre los beneficios y los efectos nocivos de la heparina en los pacientes con STT.
- 2) Porque las presentes recomendaciones solo son aplicables al uso provisional de urgencia y pueden modificarse parcialmente o por completo cuando aparezcan más datos.
- 3) Porque la heparina puede ser el único fármaco disponible en algunos países que quizá no dispongan de recursos para costear las IgIV o los anticoagulantes no heparínicos.

Pueden consultarse todos los detalles sobre las decisiones tomadas a partir de las evidencias científicas, los cuadros GRADE y la revisión bibliográfica en el anexo [«Metodología para la elaboración de las orientaciones»](#).

Anexo 3. PICO 2: De las evidencias científicas a la toma de decisiones

Resultados de la revisión bibliográfica rápida

Recuperación

Seis series de casos, que suman 110 pacientes con STT, aportan datos válidos a efectos de las tasas de recuperación; 77 de estos pacientes recibieron anticoagulantes no heparínicos (ACNH). La tasa global de recuperación es de 65/110 (59,1%) (6, 11, 15, 18, 39, 103). En cinco estudios, que suman 44 pacientes, hay información sobre la recuperación de los pacientes tratados con ACNH. La tasa de recuperación de estos pacientes es de 28/44 (63,6%) (11, 6, 15, 39, 103).

En siete estudios se describe el uso de IgIV (dos casos clínicos y cinco series); estos estudios suman 113 pacientes, de los cuales 55 recibieron las IgIV (6, 10, 14, 15, 18, 39, 103). La tasa global de recuperación es de 64/113 (56,6%). La tasa de recuperación de los pacientes tratados con IgIV es de 6/9 (66,7%), según los datos de cuatro estudios que suman nueve pacientes (6, 10, 14, 103).

Cinco estudios aportan datos válidos sobre las transfusiones de plaquetas (dos casos clínicos y tres series); estos estudios suman 48 pacientes, de los cuales 16 recibieron las transfusiones (8, 10, 14, 15, 39). La tasa global de recuperación es de 25/48 (52,1%). La tasa de recuperación de los pacientes que recibieron las transfusiones es de 0/6 (0%), según los datos de tres estudios que suman seis pacientes (8, 10, 14).

Cuatro casos clínicos, que conciernen a nueve pacientes, aportan datos sobre el tratamiento con corticoides; siete de estos pacientes recibieron dicho tratamiento (10, 14, 16, 103). La tasa global de recuperación es de 4/9 (44,4%). Entre los pacientes tratados con corticoides, la tasa es de 4/7 (57,1%), contando cuatro casos clínicos que conciernen a siete pacientes (10, 14, 16, 103).

El GDG señala que los datos sobre la recuperación apuntan a cierto beneficio, pero advierte que los estudios son pequeños y heterogéneos y que, en muchos de ellos, probablemente se administraron asociaciones de fármacos, en lugar de monoterapias. El GDG estima que los beneficios son moderados pero inciertos. El GDG señala, además, que los datos parecen indicar que las transfusiones de plaquetas no se asocian con un beneficio, si bien solamente hay datos de seis pacientes.

Mortalidad

Seis series de casos aportan datos sobre mortalidad; estos estudios suman 110 pacientes, de los cuales 77 recibieron ACNH (6, 11, 15, 18, 39, 103). La tasa global de mortalidad es de 17/110 (15,4%). La tasa de mortalidad es de 1/15 (6,7%) en cuatro estudios, que suman 15 pacientes tratados con ACNH (6, 11, 15, 103).

Ocho estudios (tres casos clínicos y cinco series) describen el uso de IgIV; estos estudios suman 114 pacientes, de los cuales 55 recibieron las IgIV (6, 10, 13-15, 18, 39, 103). La tasa global de mortalidad es de 22/55 (40,0%). La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con IgIV es de 4/16 (25,0%), según los datos de cinco estudios que suman 16 pacientes (6, 10, 14, 15, 103).

Cinco estudios aportan datos válidos sobre las transfusiones de plaquetas (dos casos clínicos y tres series); estos estudios suman 48 pacientes, de los cuales 16 recibieron las transfusiones (8, 10, 14, 15, 39). La tasa global de mortalidad es de 12/48 (25,0%). La tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron las transfusiones es de 5/6 (83,3%), según los datos de tres estudios que suman seis pacientes (8, 10, 14).

Seis estudios aportan datos sobre los corticoides (cuatro casos clínicos y dos series); estos estudios suman 82 pacientes, de los cuales 14 recibieron los corticoides (10, 14-16, 18, 103). La tasa global de mortalidad es de 19/82 (23,2%). La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con corticoides es de 3/7 (42,9%), según los datos de cuatro estudios que suman siete pacientes (10, 14, 16, 103).

Hemorragias intracraneales

Cinco series de casos aportan datos válidos sobre las hemorragias intracraneales entre 49 pacientes; 44 de ellos recibieron ACNH (6, 11, 15, 39, 103). La tasa global de hemorragias intracraneales es de 20/49 (40,8%). La tasa es de 7/18 (38,9%) entre los 18 pacientes tratados con ACNH en cuatro estudios (6, 11, 15, 103).

Siete estudios (tres casos clínicos y cuatro series) describen el uso de IgIV; estos estudios suman 54 pacientes, de los cuales 35 recibieron las IgIV (6, 10, 13-15, 39, 103). La tasa global de hemorragias intracraneales es de 25/54 (46,3%). La tasa entre los pacientes tratados con IgIV es de 5/10 (50,0%), en cinco estudios que suman 10 pacientes (6, 10, 13, 14, 103).

Cinco estudios (dos casos clínicos y tres series) aportan datos válidos sobre las transfusiones de plaquetas; estos estudios suman 48 pacientes, de los cuales 16 recibieron las transfusiones (8, 10, 14, 15, 39). La tasa global de hemorragias intracraneales es de 23/48 (47,9%). La tasa entre los pacientes que recibieron las transfusiones es de 4/6 (66,7%), en tres estudios que suman seis pacientes (8, 10, 14).

Cinco estudios (cuatro casos clínicos y una serie) aportan datos válidos sobre el tratamiento con corticoides; estos estudios suman 21 pacientes, de los cuales 10 recibieron los corticoides (10, 14-16, 103). La tasa global de hemorragias intracraneales es de 12/21 (57,1%). La tasa entre los pacientes tratados con corticoides es de 3/7 (42,9%), en cuatro estudios que suman siete pacientes (10, 14, 16, 103).

El GDG observa que la mortalidad se reduce entre los pacientes tratados con ACNH o IgIV, en comparación con las tasas globales, mientras que las tasas de hemorragias intracraneales son parecidas. Algunos integrantes del GDG consideran que los efectos nocivos son escasos e inciertos. El GDG constata una señal de que la mortalidad y las hemorragias aumentan ostensiblemente entre los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas. Subraya que pocos pacientes se vieron afectados y reconoce que, normalmente, las transfusiones de plaquetas solo se plantean cuando hay pocas alternativas para salvar al paciente o antes de una intervención quirúrgica, lo cual puede haber introducido sesgos en los fenómenos observados. En estos resultados también se constata incertidumbre. El GDG estima que los efectos nocivos del tratamiento con corticoides son inciertos.

La certeza de las evidencias es muy baja por lo que respecta a la recuperación, la mortalidad y las hemorragias intracraneales.

Certeza de las evidencias

El GDG se mostró de acuerdo con la valoración de certeza muy baja. Todos los estudios son observacionales; se trata de series de casos o de casos clínicos. El número de estudios válidos se encuentra entre los cuatro y los ocho; el total de pacientes incluidos va de los 9 a los 113 para calcular las tasas de recuperación, de los 48 a los 110 para la mortalidad y de 21 a 54 para la hemorragia intracraneal. El total de pacientes tratados es de entre 6 y 44 para evaluar la recuperación, de 6 a 16 para la mortalidad y de 6 a 18 para las hemorragias. Se considera que el riesgo de sesgo es muy grave, y puede haber un sesgo de selección, ya que es más probable que los casos mortales se publicasen enseguida (en un plazo de cinco a ocho días). No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, tratamientos concomitantes, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto. Se considera que el grado de inconsistencia es grave, ya que en muchos estudios no se describe la dosis, en tanto que la duración y los protocolos de seguimiento varían de uno a otro. La imprecisión se considera muy grave, ya que el total de pacientes incluidos es inferior al número que sería necesario para un ensayo de potencia adecuada, según un cálculo del tamaño muestral. Además, existe una fuerte sospecha de sesgo de publicación.

Relación entre los beneficios y los efectos nocivos

El GDG estima que los beneficios probablemente sean mayores que los efectos nocivos en el caso de los ACNH y las IgIV. Esta conclusión se fundamenta en los datos pero también en la experiencia clínica previa y la opinión de los expertos, así como en los mecanismos fisiopatológicos. El GDG estima que los efectos nocivos superan los beneficios en el caso de las transfusiones de plaquetas, pero advierte que pueden estar indicadas ante una intervención quirúrgica por trombosis. El GDG no ofrece valoraciones sobre las corticoterapias, pero constata el uso generalizado de los corticoides y la posibilidad de que se administren en combinación con otros tratamientos.

Valores y preferencias

El GDG señala que, desde la perspectiva del paciente, al no haber datos claros sobre una modalidad terapéutica concreta que sea beneficiosa, probablemente habrá una variabilidad e incertidumbre importantes en la elección del tratamiento y el valor otorgado a los resultados específicos.

No obstante, algunos integrantes del GDG apuntaron que probablemente no haya una variabilidad o incertidumbre importantes, sobre todo en relación con el rechazo a recibir transfusiones de plaquetas. Se indicó que el resultado más valorado por los pacientes es la mortalidad.

Utilización de recursos

La mayor parte de los integrantes del GDG afirmaron que los tratamientos actuales, como los ACNH y las IgIV, son caros, y que los recursos humanos y materiales necesarios para administrarlos son costosos. Sin embargo, se reconoció que los gobiernos quizá puedan reducir el costo de los tratamientos, sobre todo a medida

que avanza la vacunación, a fin de garantizar que se administren los tratamientos adecuados contra los STT asociados a las vacunas contra la COVID-19. Admiten que esta situación puede variar en cada contexto.

Equidad y derechos humanos

Es probable que la equidad se vea reducida si se recomiendan tratamientos caros, como los ACNH y las IgIV, que no se consiguen fácilmente en todos lados, lo cual limitaría la capacidad de elección. En cambio, se consideró improbable que se reduzca la equidad por recomendar el uso de corticoides, ya que están incluidos en la lista de medicamentos esenciales.

El GDG señala que no aconsejar las transfusiones de plaquetas no afecta a la equidad.

Aceptabilidad y viabilidad

Los integrantes del GDG consideran que todos los tratamientos serán ampliamente aceptados por los médicos. El GDG afirma que, a pesar del elevado costo y la necesidad de contar con servicios especializados, los tratamientos son viables y deben tenerse en cuenta a medida que se acelera la vacunación con vacunas vectorizadas por adenovirus en los países de ingresos bajos y medianos. Será indispensable que el acceso y los sistemas de derivación sean buenos (consideraciones relativas a la implementación).

Justificación de la recomendación

El GDG formula una recomendación fuerte *a favor* de las IgIV y los ACNH para personas aquejadas de STT después de recibir la vacuna contra la COVID-19 por los motivos siguientes:

- 1) Porque la relación entre los beneficios y los efectos nocivos se considera favorable al uso, a pesar de que la certeza de la evidencia es muy baja.
- 2) Porque es probable que tanto las IgIV como los ACNH encuentren amplia aceptación entre todas las partes implicadas y sean viables, si bien los costos y la disponibilidad pueden constituir una barrera en algunos entornos.

El GDG formula una recomendación fuerte *en contra* de las transfusiones de plaquetas para personas aquejadas de STT después de recibir la vacuna contra la COVID-19 por los motivos siguientes:

- 1) Por la elevadísima tasa de efectos nocivos (muertes y hemorragias intracraneales) descrita en los estudios en los que se administraron las transfusiones. A pesar de que la certeza de estas evidencias es muy baja, la gravedad de la situación requiere una recomendación fuerte, ya que los posibles efectos nocivos pueden hacer peligrar la vida de los pacientes.
- 2) Porque es probable que haya una variabilidad mínima en el valor que otorguen los pacientes a las transfusiones de plaquetas, y la mayoría rechazaría recibir las a tenor de los datos actuales.
- 3) Porque la recomendación es fuerte pero contempla, como salvedad, que esté muy indicada la cirugía o que la trombocitopenia sea severa.

El GDG no formula recomendaciones concretas sobre el uso de corticoides, advirtiendo que en muchos casos se administraron asociados a otros tratamientos y que su uso fue variable y no estaba indicado para todos los pacientes.

Pueden consultarse todos los detalles sobre las decisiones tomadas a partir de las evidencias científicas, los cuadros GRADE y la revisión bibliográfica en el anexo [«Metodología para la elaboración de las orientaciones»](#).

Anexo 4. Cuadros

Cuadro 1. Incidencia acumulada del STT tras la administración de vacunas de vectores adenovíricos no replicativos (27 de mayo de 2021)

Primer autor / fuente	Fecha de publicación	Período de estudio	País	Vacuna	Dosis	Incidencia acumulada (IC 95%) [casos por cada 100 000 vacunados]
Schultz (10)	9 abril 2021	No consta - 20 marzo 2021	Noruega	ChAdOx1-S	Primera	3,8 (1,4-9,3)
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (41)	11 mayo 2021	1 feb. 2021 - 25 abril 2021	España	ChAdOx1-S	Primera	0,5 [1,3 entre pacientes de 30-39 años]
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (39)	12 mayo 2021	No consta - 7 mayo 2021	Estados Unidos de América	BNT162b2, Ad26.COV2-S	Primera	Global: 0,32 [1,2 entre mujeres de 30-39 años]
Schulz (18)	13 mayo 2021	No consta - 14 abril 2021	Alemania	ChAdOx1-S y BNT162b2	Primera	6,5 (4,4-9,2) global; 17,9 (11,8-26,1) con ChAdOx1-S
Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (48)	27 mayo 2021	9 diciembre 2020 - 26 mayo 2021	Reino Unido	ChAdOx1-S	Primera y segunda	1,4 con la primera dosis; 0,13 con la segunda
Chan (43)	Prepublicación	No consta - 15 abril 2021	Noruega, Dinamarca, Países Bajos, Italia, Canadá, Reino Unido, Alemania, Australia, Francia, España	ChAdOx1-S	Primera	0,73 (0,43-1,23) Edad <65 años: 1,60 (0,71-3,62) Edad 55-64 años: 0,41 (0,1-1,65)

Cuadro 2. Síndromes clínicos indicativos de trombosis o tromboembolia

Ubicación de la trombosis	Síntomas	Signos
Senos venosos cerebrales	<ul style="list-style-type: none"> ● Cefalea inexplicable o de aparición súbita: <ul style="list-style-type: none"> ● En algunos casos puede haber señales de alarma específicas, como la resistencia al tratamiento sintomático y el empeoramiento progresivo, la aparición súbita y la unilateralidad estricta en algunos casos. ● La cefalea puede ir acompañada, aunque no siempre, de síntomas de incremento de la presión intracraneal, como el empeoramiento con el decúbito, la aparición súbita, la unilateralidad estricta y el empeoramiento con las maniobras de Valsalva. ● Las cefaleas leves inmediatamente después de la vacunación son habituales. En cambio, las cefaleas asociadas con el STT por lo general debutan o empeoran 3-4 días después de la vacunación y progresivamente se vuelven muy intensas. ● Alteraciones visuales: visión borrosa, diplopía y oftalmodinia ● Crisis comiciales ● Alteración del estado mental / encefalopatía ● Disminución del nivel de conciencia / coma ● Focalidad neurológica: debilidad, alteraciones sensoriales, inestabilidad de la marcha, afectación del habla, disartrias ● Vómitos, acompañados o no de náuseas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signos de irritación meníngea (signo de Kernig, signo de Brudzinski, signo de acentuación en sacudida) ● Papiledema ● Focalidad neurológica (disfasia, disartria, hemiparesia, hemihipoestesia, hemianopsia, afasia, parálisis de pares craneales, oftalmoplejia, ataxia) ● La tríada de Cushing puede ser indicativa de incremento de la presión intracraneal: bradicardia, bradipnea (reducción de la frecuencia respiratoria) e hipertensión arterial
Venas abdominales (porta, mesentérica superior, esplénica, hepática)	<ul style="list-style-type: none"> ● Dolor abdominal ● Distensión abdominal, náuseas, vómitos ● Diarrea / incremento de la frecuencia de las deposiciones ● Estreñimiento ● Fiebre, anorexia ● Dorsalgia ● Hemorragias digestivas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signos de hipertensión portal ● Distensión abdominal / ascitis ● Hepatomegalia ● Ictericia
Venas profundas	<ul style="list-style-type: none"> ● Edema unilateral o bilateral ● Dolor e hipersensibilidad ● Hinchazón de la extremidad ● Rubor, distensión venosa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Signo de Homan (molestias o dolor en la pantorrilla o detrás de la rodilla, o flexión involuntaria de la rodilla con la dorsiflexión forzada del pie) ● Asimetría en la circunferencia de la extremidad

Ubicación de la trombosis	Síntomas	Signos
Venas o arterias pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> ● Disnea de aparición súbita, dificultad respiratoria, tos ● Dolor torácico de características pleuríticas ● Dificultad para realizar ejercicios físicos ● Hemoptisis ● Síncope, palpitaciones 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aceleración de la frecuencia respiratoria ● Taquicardia ● Hipotensión arterial
Arterias miocárdicas	<ul style="list-style-type: none"> ● Dolor torácico, a menudo de carácter opresivo ● Dolor irradiado al brazo izquierdo ● Disnea, cianosis ● Muerte súbita 	<ul style="list-style-type: none"> ● Arritmias, incluida la asistolia
Ictus isquémico / arterias cerebrales	<ul style="list-style-type: none"> ● Síntomas neurológicos focales de aparición súbita <ul style="list-style-type: none"> ● Debilidad, alteraciones sensoriales, inestabilidad de la marcha, afectación del habla, disartrias ● Alteración de la marcha 	<ul style="list-style-type: none"> ● Focalidad neurológica (disfasia, disartria, hemiparesia, hemihipoestesia, hemianopsia, afasia, parálisis de pares craneales, oftalmoplejia, ataxia)
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> ● Propensión a los hematomas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Petequias (pequeñas máculas de color rojo, violáceo o pardusco)

Cuadro 3. Análisis de laboratorio para el diagnóstico diferencial del STT

Parámetro	STT	PTI	PTT	CID
Plaquetas	Normalmente $20-50 \times 10^9/l$	Trombocitopenia variable	Trombocitopenia variable	Trombocitopenia moderada o severa
Hemoglobina	Normal	Reducida en caso de hemorragia	Normal	Reducida
Frotis de sangre periférica	Normal / esquistocitos	Normal / plaquetas grandes	Esquistocitos	Normal / esquistocitos
Marcadores de anemia hemolítica microangiopática / hemólisis	No	No	Sí	Sí (según la causa de la CID; normalmente no determina el diagnóstico)
Anticuerpos anti-FP4	Sí	No	No	No
Tiempo de protrombina	Normal o ligeramente prolongado	Normal	Normal	Prolongado
Tiempo de tromboplastina parcial activado	Normal o ligeramente prolongado	Normal	Normal	Prolongado
Fibrinógeno (método de Clauss, si está disponible)	Primero elevado, luego reducido	Normal	Normal	Reducido
Dímero D	Elevado ($>4 \times \text{LSN}$)	Normal	Normal a elevado	Elevado
Otros			ADAMST13 $<10\%$	

ADAMST13: desintegrina y metaloproteínasa con motivo tromboespondina de tipo 1, miembro 13, también conocida como proteasa de escisión del factor de Von Willebrand. CID: coagulación intravascular diseminada; LSN: límite superior normal; PTI: púrpura trombocitopénica inmunitaria; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; STT: síndrome de trombosis con trombocitopenia.

Cuadro 4. Otras entidades que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las trombosis, las trombosis diseminadas y las trombocitopenias

Entidades	Elementos principales
Trombocitopenia inducida por heparina, de tipo autoinmunitario	Administración de heparina en los últimos 4-30 días
Síndrome urémico hemolítico atípico	Disminución del factor H del complemento y de los factores del complemento 3 y 4 (C3, C4)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico	Positivo por anticuerpos antifosfolípidos, incluidos los dirigidos contra la cardiolipina o la β 2-glicoproteína I y el anticoagulante lúpico
Síndrome hemofagocítico	Disminución del fibrinógeno, concentraciones sumamente altas de ferritinas ($>10\ 000\ \mu\text{g/l}$) y concentración alta de lípidos
Microangiopatía trombótica farmacógena	Antecedentes de tratamiento con quinina , ticlopidina (que hoy en día se utiliza poco), clopidogrel, trimetoprima-sulfametoxazol, alendronato, vancomicina, pentostatina o quimioterápicos (mitomicina, ciclosporina, tacrólimus, gemcitabina, carmustina, citarabina, docetaxel) o de consumo de estupefacientes (cocaína, éxtasis)

Cuadro 5. Métodos diagnósticos específicos que ofrecen resultados indicativos o compatibles con trombosis o tromboembolia

Métodos diagnósticos específicos compatibles con la confirmación de trombosis o tromboembolia	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía - Doppler • TAC - contraste / angiografía • Venografía o arteriografía por resonancia magnética • Ecocardiografía • Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión • Angiografía convencional o de sustracción digital
Procedimientos compatibles con la presencia de un trombo	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento quirúrgico • Trombectomía
Examen anatomopatológico para confirmar la presencia de un trombo	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia • Autopsia
Modalidades de tratamiento específicas que corroboran la presencia de una trombosis o tromboembolia	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax • Ecocardiografía • TAC sin contraste • Dímero D (elevado, por encima del LSN para la edad)

Cuadro 6. Exploraciones óptimas y alternativas en el proceso diagnóstico del STT y observaciones típicas

Sospecha de trombosis	Exploraciones óptimas	Exploraciones alternativas	Observaciones
Trombosis de los senos venosos cerebrales	TAC encefálico con contraste y venografía por TAC RM encefálica con contraste / venografía por RM	TAC sin contraste RM encefálica con venografía en T1, T2, SWI, GRE y TOF para los pacientes no tributarios de RM con gadolinio Oftalmoscopia	<ul style="list-style-type: none"> ● Venografía por TAC/RM: Defecto de repleción en el interior del seno (signo de la delta vacía). ● TAC sin contraste: <ul style="list-style-type: none"> ○ Venas o senos hiperdensos (signo del cordón). ○ Infartos venosos: hipodensidad parenquimatosa en un territorio no arterial, normalmente de distribución parasagital. ○ Signos de edema cerebral: compresión, obliteración de las cisternas basales, colapso de los surcos cerebrales, desviación de la línea media, tortuosidad del nervio óptico, aplanamiento de la esclerótica posterior, protrusión intraocular de la cabeza del nervio óptico. ○ Hemorragia intracraneal con edema en zonas parasagitales. ● Oftalmoscopia: Papiledema.
Trombosis de venas esplácnicas	Angiografía por TAC	Ecografía Doppler	<ul style="list-style-type: none"> ● Ecografía Doppler: Material ecogénico intraluminal, ausencia de señal en Doppler a color compatible con trombosis. ● Ecografía: Hepatomegalia, hipoecogenicidad hepática. ● TAC con contraste: Defectos de repleción. ● TAC sin contraste: Hipoatenuación sin realce, indicativa de infarto.
Trombosis venosa profunda	Ecografía Doppler	RM	<ul style="list-style-type: none"> ● Ecografía Doppler: Material ecogénico intraluminal, ausencia de señal en Doppler a color compatible con trombosis; incremento del flujo en venas superficiales. ● Ecografía: Incremento del diámetro de las venas, segmento venoso no compresible con material intraluminal, desaparición de flujo fásico en maniobra de Valsalva o al comprimir la pantorrilla.
Trombosis pulmonar	Angio-TAC pulmonar	Ecocardiograma Radiografía simple de tórax Electrocardiograma Gammagrafía de ventilación-perfusión	<ul style="list-style-type: none"> ● Angio-TAC pulmonar: Defectos de repleción, trombo rodeado de contraste. ● Ecocardiograma: Signos de disfunción ventricular derecha, trombo en tránsito, aplanamiento o discinesia de la pared interventricular. ● Radiografía de tórax: Ensanchamiento de las arterias pulmonares, cuña periférica de opacidad aérea, oligohemia regional, derrames pleurales, ensanchamiento de la arteria pulmonar derecha, dilatación de la rama descendente de la arteria pulmonar derecha con truncamiento repentino. ● Electrocardiograma: Taquicardia, patrón S1Q3T3. ● Gammagrafía de ventilación-perfusión: Distribución uniforme de los radionúclidos en ambos pulmones (ventilación normal) con defectos de perfusión.

Sospecha de trombosis	Exploraciones óptimas	Exploraciones alternativas	Observaciones
Infarto de miocardio	Electrocardiograma, ecocardiograma, angiografía de arterias coronarias		<ul style="list-style-type: none"> ● Electrocardiograma: Elevación o depresión del segmento ST, onda Q alterada, anomalías de la onda T. ● Ecocardiograma: Alteraciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del movimiento de la pared.
Ictus isquémico	TAC craneal sin contraste	RM, TAC de perfusión, angio-TAC, ecografía Doppler	<ul style="list-style-type: none"> ● TAC: Pérdida de diferenciación entre materia blanca y gris, hipoatenuación de núcleos profundos, hipodensidad cortical, desaparición de las circunvoluciones.

GRE: secuencias de eco de gradiente (*gradient echo sequences*); RM: resonancia magnética; SWI: secuencias ponderadas en susceptibilidad (*susceptibility-weighted imaging*); TAC: tomografía axial computarizada; TOF: tiempo de vuelo (*time of flight*).

Cuadro 7. Ejemplos de anticoagulantes no heparínicos para el STT

(Tomados de las directrices disponibles, los datos indirectos sobre trombocitopenia por heparina y la primera serie de casos publicada hasta la fecha [103-150]).

Fármaco	Dosis y vía de administración	Controles	Duración del tratamiento
Argatrobán, i.v.	0,5-2 µg/kg/min (infusión i.v. continua)	Control del TTPa (margen terapéutico: 1,5-3). Idealmente, el argatrobán se controlará con un ensayo de inhibición directa de trombina (p. ej., Hemoclot™), ya que el TTPa no se correlaciona bien con el efecto del fármaco, por las altas concentraciones de factor VIII.	≤14 días.
Bivalirudina, i.v.	Bolo de 0,75 mg/kg e infusión i.v. continua de 1,75 mg/kg/h	Control del TTPa (margen terapéutico: 1,5-3).	Hasta 3 meses o hasta el cambio a un anticoagulante oral.
Fondaparinux, s.c.	5 mg c/24 h (<50 kg) 7,5 mg c/24 h (51-99 kg) 10 mg c/24 h (>100 kg)	Reducir la dosis un 50% si la cifra de plaquetas es inferior a 30 000/µl. Reducir la dosis en caso de disfunción renal grave.	Hasta 3 meses o hasta el cambio a un anticoagulante oral.
Danaparoides, s.c. o i.v.	500 UI/kg c/12 h, 1 × 2 (<50 kg) o 750 UI/kg c/12 h (s.c.) Bolo i.v.: <60 kg, 1500 UI 60-75 kg, 2250 UI 75-90 kg, 3000 UI >90 kg, 3750 UI Infusión: 400 UI/h durante 4 h - >300 UI/h durante 4 h Mantenimiento 200 UI/h; si la filtración glomerular es <50 ml/min, 150 UI/h y objetivo de actividad anti-FXa (0,3-0,5 UI/ml, o mínimo con la administración s.c.) s.c.: 750-1250 UI c/8-12 h Dosis profiláctica: 750 UI c/12 h (s.c.)	Determinación de la actividad anti-FXa, si está disponible.	Hasta 3 meses o hasta el cambio a un anticoagulante oral.
Rivaroxabán, v.o.	15 mg c/12 h	Valorar en pacientes con cuadros menos severos, sin hemorragias activas y con cifras de plaquetas >50 000/µl.	A partir del día 22: 20 mg c/24 h, una vez al día. Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Apixabán, v.o.	10 mg c/12 h	Valorar en pacientes con cuadros menos severos, sin hemorragias activas y con cifras de plaquetas >50 000/ μ l.	A partir del día 8: 5 mg c/12 h. Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.
Dabigatrán, v.o.	110 mg c/12 h o 150 mg c/12 h	TSVC, TVP o EP	Según la filtración glomerular y el peso.

EP: embolia pulmonar; i.v.: vía intravenosa; s.c.: vía subcutánea; TSVC: trombosis de los senos venosos cerebrales; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TVP: trombosis venosa profunda; v.o.: vía oral.

Anexo 5. Metodología para la elaboración de las orientaciones

Resumen

Las presentes orientaciones han sido redactadas por un grupo de expertos multidisciplinarios y miembros de la Secretaría de la OMS que representan a diferentes departamentos. El planteamiento científico sigue unas preguntas «PICO» y se han efectuado búsquedas sistemáticas, revisiones y resúmenes de la literatura científica. Las recomendaciones sobre tratamientos se han elaborado con la metodología «GRADE».

Metodología

El 13 de abril de 2021, el subcomité sobre la COVID-19 del Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS recomendó que se constituyera un grupo de expertos para ofrecer consejos y orientaciones en relación con el diagnóstico y el manejo clínico del STT secundario a la administración de vacunas anti-COVID-19 vectorizadas por adenovirus no replicativos. Así, se conformó el grupo de elaboración de directrices (GDG), compuesto por 18 especialistas en medicina interna, epidemiología, hematología, inmunología, neurología, neurocirugía y farmacología, respetando el equilibrio de sexos, edades y zonas geográficas y con representación de los países de ingresos bajos y medianos. Estos especialistas, además del experto en la materia contratado por la OMS, firmaron un acuerdo de confidencialidad y pasaron una evaluación de conflictos de intereses. Se excluyó del GDG a los expertos que tuviesen conflictos de intereses. La Secretaría de la OMS envió a funcionarios de diferentes departamentos: Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos (IVB); Garantía de la Calidad de Normas y Criterios (QNS); Reglamentación y Precalificación (RPQ); Salud Mental y Consumo de Sustancias (MSD); Enfermedades no Transmisibles (NCD); y Programa de Emergencias Sanitarias (WHE). Se formularon las preguntas clave y se acometió una búsqueda bibliográfica. Los estudios encontrados fueron revisados y enviados a los integrantes del GDG para que aportaran sus comentarios y opiniones, que el experto en la materia recopiló en un borrador «cero». El trabajo del grupo se desarrolló bajo la coordinación de la vicepresidenta del GACVS, y el apartado sobre orientaciones relativas al tratamiento estuvo supervisado por una metodóloga en materia de directrices. La redacción de las orientaciones se extendió desde el martes 27 de abril hasta el viernes 4 de junio de 2021.

Elaboración de las orientaciones

Según las áreas de especialidad de los integrantes, se formaron cuatro subgrupos (coordinado cada uno por una persona de la Secretaría) que elaborarían las cuatro secciones principales del documento. Una vez refundidas, estas secciones se entregaron al experto en la materia (David García Azorín, del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España), quien debía armonizarlas y presentarlas al GDG como un documento único. Los subgrupos son los siguientes:

- Subgrupo 1: Epidemiología, factores de riesgo y fisiopatología; compuesto por Kim Mulholland (GDG), Huyen Tran (GDG), David García Azorín (experto en la materia) y Adwoa Bentsi-Enchill (coordinadora de la Secretaría).
- Subgrupo 2: Manifestaciones del STT secundario a la vacunación contra la COVID-19; compuesto por Georgy Genov (GDG), Prasanna Kumar (GDG), Viola Macolić-Šarinić (GDG), Huyen Tran (GDG) y Noline Schiess (coordinadora de la Secretaría).
- Subgrupo 3: Definición de caso, rasgos clínicos y diagnóstico analítico; compuesto por Dale Nordenberg (GDG), Doris Oberle (GDG), Prasanna Kumar (GDG), Riitta Lassila (GDG), Tom Solomon (GDG), Kameshwar Prasad (GDG) y Annick Janin (coordinadora de la Secretaría).
- Subgrupo 4: Manejo clínico de los casos y revisión de farmacoterapias y otros tratamientos; compuesto por Kameshwar Prasad (GDG), Dure Samin Akram (GDG), Imo J. Akpan (GDG), Kiran Thakur (GDG), Ayeesha Kamal (GDG), Ushma Mehta (GDG), Julio Reséndiz (GDG), Narendra K. Arora (GDG), Claudia Patricia Vaca González (GDG) y Madhava Ram Balakrishnan (coordinador de la Secretaría).

Puede consultarse la afiliación de todos los integrantes en el apartado de [agradecimientos](#).

Se debatió el proceso de trabajo y se elaboró el calendario correspondiente, tal como se describe a continuación. A partir de ese momento, cada subgrupo elaboró por su cuenta la correspondiente sección, bajo la coordinación de la persona asignada de la Secretaría, y luego se refundieron las secciones en un solo documento. El documento refundido fue armonizado por el experto en la materia antes de subirlo a un SharePoint para que lo revisaran todos los integrantes del GDG.

Cronograma	Fases de ejecución
Semana 0	Censo de expertos, contacto y aprobación.
Semana 0	Configuración de los subgrupos.
Semana 1	<p>Revisión bibliográfica en busca de estudios publicados, realizada por miembros del Grupo de Examen Rápido de la OMS* en la base de datos de la OMS sobre COVID-19, en PubMed y en Global Index Medicus (GIM) (los términos de las búsquedas y el esquema de selección e inclusión de los estudios pueden consultarse en el apartado «Estrategias de búsqueda para las bases de datos bibliográficas: PubMed, base de datos de COVID-19 de la OMS y Global Index Medicus»).</p> <p>Los estudios seleccionados se clasificaron en las categorías siguientes:</p> <p>A. Estudios sobre pacientes que habían recibido una vacuna contra la COVID-19 (40 referencias)</p> <ul style="list-style-type: none"> estudios que describen características clínicas; estudios que describen servicios de salud; estudios que describen la fisiopatología del STT; estudios que describen otros aspectos del STT, como el diagnóstico o el pronóstico; estudios que describen la epidemiología del STT. <p>B. Estudios sobre enfermos de COVID-19 no vacunados (107 referencias)</p>
Semana 2	Formulación de las preguntas científicas y definición de las áreas prioritarias por parte de cada subgrupo.
Semana 3	Redacción del primer borrador «cero» de cada una de las cuatro subsecciones.
Semana 4	<p>Actualización de la revisión bibliográfica por parte de los miembros del Equipo de Examen Rápido de la OMS, aplicando una nueva estrategia de búsqueda según los comentarios y recomendaciones de los expertos clínicos.</p> <p>Solo se aceptaron los estudios que incluyen pacientes vacunados contra la COVID-19 con al menos una dosis y que cumplieren los criterios de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> estudios que describen características clínicas (12 referencias); estudios que describen los tratamientos (3 referencias); estudios que describen el diagnóstico del STT (4 referencias); estudios que describen la epidemiología del STT (5 referencias); estudios que describen el pronóstico del STT (2 referencias); estudios que describen el fisiopatología del STT (1 referencia); estudios que describen servicios de salud (1 referencia).
Semana 4	Entrega del borrador «cero» por parte de todos los subgrupos, con las aportaciones de la reunión del 17 de mayo.
Semana 5	Armonización del borrador «cero» y envío a SharePoint para que todos los integrantes del GDG aportasen sus comentarios.
Semana 6	Debate entre expertos.

*División Científica de la OMS.

El 6 de mayo de 2021 se realizó una revisión bibliográfica rápida, a partir de las preguntas clave, y el 22 de mayo se actualizó en busca de publicaciones sobre STT en enfermos de COVID-19 y pacientes vacunados contra la COVID-19. Las estrategias de búsqueda las diseñaron miembros de la Secretaría de la OMS. (Los términos pueden consultarse en el apartado «Estrategias de búsqueda para las bases de datos bibliográficas: PubMed, base de datos de COVID-19 de la OMS y Global Index Medicus»). La búsqueda se realizó en tres bases de datos electrónicas: PubMed, Global Index Medicus (GIM) y la base de datos sobre COVID-19 de la OMS. Dos revisores, de la Secretaría de la OMS, cribaron los resultados para elegir los posibles estudios.

Con la primera estrategia, que incluía a pacientes vacunados y no vacunados contra la COVID-19, se obtuvieron 404 referencias, de las cuales se excluyeron 257 según los títulos y el resumen. Tras el segundo cribado con el texto íntegro, se conservaron 40 estudios en pacientes vacunados contra la COVID-19 y 107 en pacientes no vacunados.

En la segunda estrategia, en la que solo se incluyó a pacientes vacunados, se recuperaron 381 referencias, de las cuales se excluyeron 353 según los títulos y el resumen. Tras la revisión del texto íntegro, se conservaron 28.

En total, se recuperaron 785 referencias. También se revisaron las bibliografías de los estudios incluidos y se utilizó la función *similar studies* de PubMed para encontrar más referencias. Así, se obtuvieron 804 referencias que fueron cribadas por el experto en la materia, quien revisó y extrajo la información y resumió las evidencias. Se refundieron los documentos elaborados por los expertos y se registraron todos los comentarios y los cambios.

Directrices sobre tratamientos

Revisión rápida sobre el tratamiento

Para elaborar las directrices sobre tratamientos, se formularon dos preguntas PICO:

- 1) ¿Hay que administrar anticoagulantes heparínicos (I) a las personas diagnosticadas de STT tras la vacunación contra la COVID-19 (P) o, por el contrario, hay que evitar la heparina o administrar otros anticoagulantes (C)?
- 2) ¿Hay que administrar determinados fármacos o procedimientos (IgIV, corticoides, anticoagulantes no heparínicos, transfusiones de hemoderivados) (I) a las personas diagnosticadas de STT tras la vacunación contra la COVID-19 (P) o, por el contrario, hay que evitar estos tratamientos o administrar otros fármacos o procedimientos (C)?

Los resultados de interés son: recuperación, mortalidad y hemorragias intracraneales.

Se evaluó el riesgo de introducir sesgos en las directrices de tratamiento, por cada estudio, con el manual GRADE.¹ Se analizaron los sesgos específicos de los estudios observacionales, como la imposibilidad de diseñar y aplicar criterios de selección adecuados, la presencia de poblaciones de control, los vicios en la medición de la exposición y los resultados, la ausencia de control de los factores de confusión y la limitación del seguimiento. Se analizaron los datos de los estudios incluidos a efectos descriptivos y se evaluó la certeza de la evidencia con GRADEPro,² para lo cual se tuvieron en cuenta las limitaciones del diseño o la realización de los estudios, la inconsistencia de los resultados, el carácter indirecto de los datos, la imprecisión y los sesgos de publicación.

Según el método GRADE, hay tres resultados que se consideraron críticos (es decir, más importantes para el paciente concernido por las recomendaciones):

- 1) la recuperación, definida como la mención explícita del alta hospitalaria del paciente, tras su restablecimiento;
- 2) la mortalidad, incluida la mortalidad por todas las causas y no solo la específica de los tratamientos;
- 3) las hemorragias intracraneales.

Los pacientes cuyos resultados fuesen inciertos no se clasificaron como recuperados ni fallecidos. Se analizaron los estudios y los pacientes de las referencias que aportan información válida a efectos de cada uno de estos resultados. Se calcularon las tasas relativas a los resultados, en relación con todos los pacientes de cada estudio, con independencia del tratamiento recibido, y en relación con los pacientes que hubiesen recibido el tratamiento de interés. Las tasas relativas a todos los pacientes se calcularon dividiendo el total de pacientes que presentan el resultado por el total de pacientes incluido en cada estudio. Las tasas relativas a los tratamientos se calcularon dividiendo el total de pacientes que recibieron el tratamiento y presentan el resultado de interés por el total de pacientes incluido en los estudios que aportan datos válidos a efectos del tratamiento. Solo se analizaron los datos que constan en las publicaciones, sin hacer intentos de localizar los datos omitidos. Los resultados se resumen en los cuadros GRADE de evidencia ([cuadros de evidencia](#))

1. GRADE Handbook. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.ged5uqe6mir9> [consultado el 30 de mayo de 2021].

2. GRADEpro GDT. Disponible en: <https://gradepro.org> [consultado el 28 de junio de 2021].

Formulación de las recomendaciones

Se celebraron dos reuniones virtuales por Zoom, los días 7 y 8 de junio de 2021. Presidió las reuniones un integrante del GDG, aprobado por el grupo con antelación a la primera reunión. Una metodóloga experimentada en la elaboración de directrices facilitó el proceso de toma de decisiones basado en las evidencias, tal como estipula el *Manual para la elaboración de directrices* de la OMS.³ Aunque el objetivo original era consensuar todas las decisiones, al principio de la reunión se acordó que las decisiones que tuviesen que ser votadas se aprobarían con una mayoría del 60%.

El GDG revisó las evidencias contenidas en las revisiones sistemáticas y los cuadros GRADE y debatió los temas en cuestión, con la supervisión de la metodóloga. El proceso GRADE de toma de decisiones transmite las valoraciones realizadas por el GDG sobre diversos factores, así como sobre sus beneficios y efectos nocivos y su certeza. Estos factores son:

- los valores y las preferencias de los usuarios finales;
- la utilización de recursos, incluidos los costos y la costo-efectividad;
- las posibles repercusiones sobre los derechos humanos y la equidad;
- la aceptabilidad y la viabilidad.

En las reuniones virtuales, se procuró que todos los integrantes del GDG respondieran mediante voto oficioso ordinario y utilizaran la función de chat para dar a conocer sus primeras opiniones en relación con la dirección de cada recomendación (es decir, favorable o contraria) y su fuerza (fuerte o condicional). La metodóloga pidió a los asistentes que levantaran la mano para manifestar su acuerdo con las diferentes opiniones. Aunque no hubo una votación formal, este sistema permitió a la metodóloga y al presidente calibrar la distribución de opiniones y fomentar más debates a fin de lograr el consenso.

La fuerza de la recomendación se determinó teniendo en cuenta tanto la certeza de la evidencia como la disponibilidad y la viabilidad de las intervenciones. Una recomendación **favorable** a una intervención indica que debe adoptarse, mientras que una recomendación **contraria** indica que no debe adoptarse. La fuerza de las recomendaciones, que pueden ser fuertes o condicionales, refleja el grado de confianza que tiene el GDG de que los efectos deseados superan los efectos adversos, en el caso de las recomendaciones positivas, y viceversa en las recomendaciones negativas (confianza de que los efectos adversos superan los efectos deseados).

La redacción final de cada recomendación, con una indicación de su dirección y su fuerza, se confirmó por consenso entre todos los integrantes del GDG; a cada uno de ellos se le pidió que expresara su decisión oralmente. Las valoraciones realizadas por el GDG en relación con cada recomendación se resumen en el apartado «[Marco del proceso de transferencia de evidencias a decisiones](#)».

A medida que aparezcan datos nuevos, es posible que estas observaciones y recomendaciones cambien, por lo que su validez es de tres a seis meses. Los facultativos clínicos deben ser conscientes de este plazo.

Revisión externa

Se invitó a siete revisores externos (de Argentina, China, Ghana, Iraq, Marruecos, Myanmar y Rusia) a que revisaran la versión preliminar de las orientaciones para comprobar su legibilidad y pertinencia geográfica. Todos los expertos firmaron un acuerdo de confidencialidad y pasaron una evaluación de conflictos de intereses.

Limitaciones

Las principales limitaciones de estas orientaciones guardan relación con la calidad de los datos actuales, que muchas veces proceden de casos aislados o de series de casos. El grado de certeza se ve afectado por la introducción de sesgos, que deberían gestionarse mejor en sucesivos estudios. Además, el número de pacientes representados en el análisis de las diferentes modalidades de tratamiento no está equilibrado, y en algunos casos es significativamente bajo. También son limitados los datos relativos a algunos tratamientos para los países de ingresos bajos y medianos, por lo que deberían evaluarse adecuadamente, a ser posible con estudios observacionales bien diseñados o con ensayos aleatorizados controlados.

El GDG no incluye a representantes de pacientes, lo cual deberá abordarse en las actualizaciones posteriores.

3. Organización Mundial de la Salud. *Manual para la elaboración de directrices*, 2.ª edición. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669> [consultado el 28 de junio de 2021].

Anexo 6. Datos suplementarios sobre los métodos y los resultados de la revisión bibliográfica

Síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación contra la COVID-19

Miembros del Grupo de Examen Rápido: Mónica Ballesteros, Jesús López Alcalde, Kavita Kothari.

Última fecha de búsqueda: 22 de mayo de 2021

Fecha del informe: 23 de mayo de 2021

1. Objetivo

Actualizar los datos disponibles sobre el STT secundario a la vacunación contra la COVID-19.

2. Preguntas PICO

El único componente de la estructura PICO incluido es la población, ya que las preguntas clínicas requieren una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva.

Población (en el contexto de la vacunación contra la COVID-19): Adultos que hayan recibido una vacuna contra la COVID-19 y presenten signos y síntomas clínicos de trombosis asociados a una trombocitopenia *de novo* en los 4 a 28 días siguientes a la vacunación. En esta versión actualizada, hemos incluido los siguientes términos, sin estar asociados a un episodio nuevo de trombocitopenia: trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC), trombosis de venas esplácnicas (intraabdominal), trombosis venosa profunda (TVP), coagulación intravascular diseminada (CID), embolia pulmonar (EP), ictus e infarto de miocardio.

3. Métodos

3.1 Métodos de búsqueda de estudios

Esta estrategia de búsqueda actualizada la preparó un bibliotecario de la OMS teniendo en cuenta los comentarios y las recomendaciones realizados por los expertos clínicos. Pueden consultarse más detalles al respecto en el apartado «Estrategias de búsqueda para las bases de datos bibliográficas: PubMed, base de datos de COVID-19 de la OMS y Global Index Medicus».

3.2 Bases de datos electrónicas

- Base de datos de la OMS sobre COVID-19
- PubMed
- Global Index Medicus

3.3 Métodos de cribado de los resultados de búsqueda

El cribado lo realizaron dos revisores (Ballesteros y López), que clasificaron los resultados según el tipo de datos presentes en la publicación ([cuadro S1](#)).

Cuadro S1. Clasificación de los estudios por tipo de datos

Tipo de datos	Definición
Epidemiología	Estudio que describe la carga de morbilidad o la distribución epidemiológica.
Mecanismo	Estudio que describe las posibles causas subyacentes del STT o su fisiopatología.
Características clínicas	Estudio que describe las características clínicas de los pacientes en el ámbito hospitalario o ambulatorio.
Diagnóstico	Estudio que describe los signos y síntomas clínicos, los análisis de laboratorio, las exploraciones de imagen y otras pruebas para establecer el diagnóstico de STT.
Pronóstico	Estudio que proporciona datos sobre el pronóstico previsto de un resultado de interés.

Tratamiento	Estudio que describe la evaluación de un tratamiento o intervención para el manejo del STT (p. ej., tratamiento, medidas paliativas, alivio de los síntomas o efectos secundarios).
Servicios de salud	Estudio que describe la evaluación de la prestación, los procesos, la gestión, la organización o la financiación de la atención de la salud.

Preguntas PICO empleadas en la revisión rápida de evidencia

Preguntas PICO empleadas en la revisión rápida de evidencia sobre las indicaciones y el tratamiento del STT tras la vacunación contra la COVID-19: revisión rápida de la evidencia

Elaboración de la estrategia de búsqueda

5 de mayo de 2021

- ¿Cuáles son la etiología general y la epidemiología básica del STT en adultos vacunados contra la COVID-19?
- ¿Cuál es el cuadro clínico del STT en pacientes vacunados contra la COVID-19?
- ¿Está apareciendo en la literatura científica una definición acordada internacionalmente de caso de STT posvacunal? ¿Qué definiciones existen en este momento, incluyendo las características clínicas y el diagnóstico analítico?
- **¿Qué algoritmo es más adecuado para priorizar y abordar los casos de STT y trombosis o tromboembolias relacionados con la administración de una vacuna anti-COVID-19 vectorizada por un adenovirus?**
- El principal componente de la pregunta PICO es la población, ya que las preguntas clínicas requieren una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva.
- La segunda estrategia de búsqueda contiene los términos siguientes: trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC), trombosis de venas esplánicas (intraabdominal), trombosis venosa profunda (TVP), coagulación intravascular diseminada (CID), embolia pulmonar (EP), ictus e infarto de miocardio.

Estrategias de búsqueda para las bases de datos bibliográficas: PubMed, base de datos de COVID-19 de la OMS y Global Index Medicus

Población	Pacientes con STT asociado a la vacunación. Fisiopatología análoga a la trombocitopenia inducida por heparina.
Intervención	Anticoagulantes no heparínicos (ACNH), inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en dosis altas, prednisolona, tromboprolifaxis, corticoides, folato, transfusiones de plaquetas, esplenectomía Cifra de plaquetas <50 000/μl
Estrategia completa de búsqueda en PubMed	((("Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR ((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab])) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))) AND systematic[sb]) (157) ((prothrombotic OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab])) AND (2020:2021[pdat]) AND (Coronavirus*[TIAB] OR corona?virus[Tiab] OR "Coronavirus"[Mesh] OR coronavirinae[tiab] OR coronaviridae[tiab] OR betacoronavirus[tiab] OR "corona pandemic"[tiab] OR COVID OR Covid19[TW] OR NCov[Tiab] OR 2019ncov[TW] OR (SARS AND COV) OR SARS2 OR "CoV 2"[tiab] OR CoV2[tiab] OR "Coronavirus Infections"[Mesh] OR NCOV19[tiab] OR "solidarity trial"[tiab]) (142) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR (("Cerebral venous sinus thrombosis"[tiab] OR " Cerebral venous thrombosis"[tiab] OR " Sinus Thrombosis, Intracranial"[tiab] OR "cerebral sinovenous thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein thrombosis"[tiab] OR "cerebral venous and sinus thrombosis"[tiab] OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis"[tiab] OR " cavernous sinus thrombosis"[tiab] OR CVST[tiab] OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab]))
Cadena completa empleada en la base de datos sobre COVID-19 de la OMS	"Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic)) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR (("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR " Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR CVST OR "Anti PF4 antibodies") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))
Enlace a la base de datos de la OMS	https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&skfp=&index=tw&q=%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic+OR+thromboembolism%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+VIPIT+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+CVST%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29&search_form_submit=

<p>Global Index Medicus</p>	<p>tw:("Heparin induced thrombocytopenia" OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic)) OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR vipit OR (("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR " Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR cvst) AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic))) AND (type_of_study:("guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))</p>
<p>Enlace a Global Index Medicus</p>	<p>https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=guideline&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=policy_brief&filter%5Btype_of_study%5D%5B%5D=systematic_reviews&index=tw&q=tw%3A%28%22Heparin+induced+thrombocytopenia%22+OR+%28%28prothrombotic+OR+thrombosis+OR+thrombotic%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29+++OR+%22Vaccine+Induced+Thrombocytopenia+Syndrome%22+OR+%22vaccine-induced+prothrombotic+immune+thrombocytopenia%22+OR+%22Vaccine-Induced+Immune+Thrombotic+Thrombocytopenia%22+OR+%22inflammatory+and+thrombotic+response+to+vaccination%22+OR+%22Rare+thromboembolic+syndrome%22+OR+vipit+OR+++%28%28%22Cerebral+venous+sinus+thrombosis%22+OR+%22+Cerebral+venous+thrombosis%22+OR+%22+Sinus+Thrombosis%2C+Intracranial%22+OR+%22cerebral+sinovenous+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+thrombosis%22+OR+%22cerebral+venous+and+sinus+thrombosis%22+OR+%22cerebral+vein+and+dural+sinus+thrombosis%22+OR+%22+cavernous+sinus+thrombosis%22+OR+cvst%29++AND+%28%22thrombocytopenia%22+OR+thrombocytopenic%29%29%29+AND+%28+type_of_study%3A%28%22guideline%22+OR+%22policy_brief%22+OR+%22systematic_reviews%22%29%29&search_form_submit=</p>

Grupo de Examen Rápido

Tema de investigación
Síndrome de trombosis con trombocitopenia

Base de datos sobre COVID-19 de la OMS

<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov>

Concepto	Cadena de búsqueda	Resultados 22 mayo 2021
1.º) STT en COVID-19	<p>((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet"))</p> <p>OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR "Heparin induced thrombocytopenia"</p>	353
2.º) Trombosis tras la vacunación contra la COVID-19	<p>("Cerebral venous sinus thrombosis" OR " Cerebral venous thrombosis" OR "Sinus Thrombosis, Intracranial" OR "cerebral sinovenous thrombosis" OR "cerebral vein thrombosis" OR "cerebral venous and sinus thrombosis" OR "cerebral vein and dural sinus thrombosis" OR " cavernous sinus thrombosis" OR "deep venous thrombosis" OR "deep vein thrombosis" OR "diffuse intravascular thrombosis" OR "arterial thrombosis" OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR "splanchnic vein" OR SVT OR "intra-abdominal thrombosis" OR "intra-abdominal venous thrombosis" OR "intra-abdominal vein thrombosis" OR "abdominal thrombosis" OR "venous thromboembolism" OR "pulmonary embolism" OR "pulmonary thromboembolism" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "myocardial infarction" OR "coronary infarction") AND</p> <p>(Innoculation* OR Immuniz* OR Vaccin* OR BNT162b2 OR "comirnaty" OR "mRNA-1273" OR CoviShield OR AZD1222 OR "Sputnik V" OR CoronaVac OR "BBIBP-CorV" OR "Ad26.CoV2.S" OR "JNJ-78436735" OR Ad26COVS1 OR VAC31518 OR EpiVacCorona OR Convidicea OR Ad5-nCoV OR Covaxin OR CoviVac OR ZF2001 OR "NVX-CoV2373" OR "ZyCoV-D" OR CIGB 66 OR "CVnCoV" OR "INO-4800" OR "VIR-7831" OR "UB-612" OR BNT162 OR "Soberana 1" OR "Soberana 2" OR Pzifer OR Moderna OR "Pzifer/bioNtech" OR AstraZeneca OR Gamaleya OR Sinovac OR Sinopharm OR "johnson & Johnson" OR Janssen OR "CanSino Biologics" OR "Bharat Biotech" OR "wuhan institute" OR Chumakov OR "Longcom Biopharmaceutical" OR "Finlay Institute of Vaccines" OR Novavax OR "Zyodus Cadila" OR "Center for Genetic Engineering and Biotechnology" OR CureVac OR "University of Melbourne" OR "Murdoch Children's Research Institute" OR "Radboud University Medical Center" OR "Faustman Lab" OR "Inovio Pharmaceuticals" OR Dynavax OR ImmunityBio OR NantKwest OR COVAXX OR "adenovirus vector")</p>	256

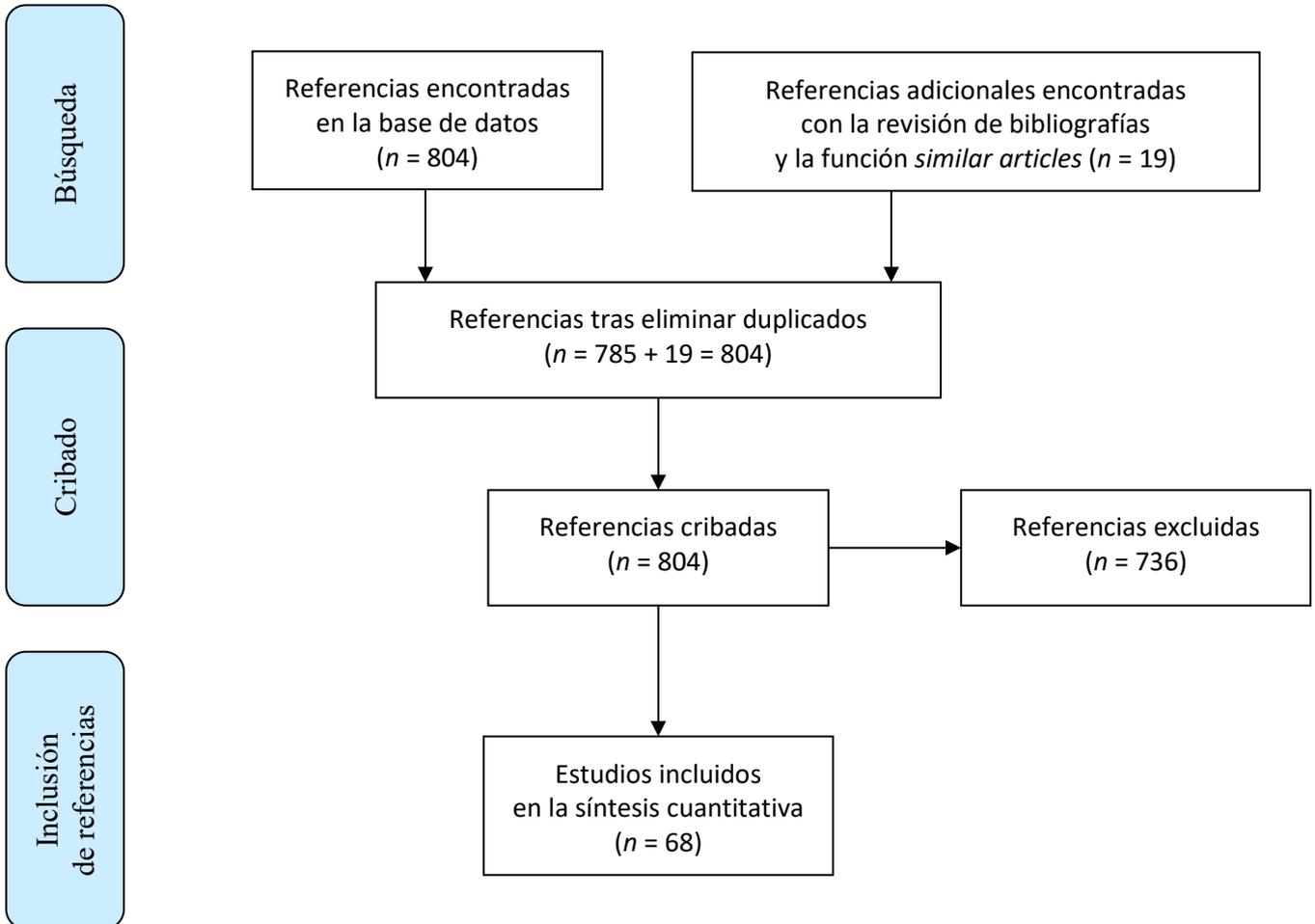
Pubmed
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Concepto	Cadena de búsqueda	Resultados
3.º) Revisiones sistemáticas sobre síndromes análogos al STT	"Heparin induced thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome"[tiab] OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia"[tiab] OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia"[tiab] OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination"[tiab] OR "Rare thromboembolic syndrome"[tiab] OR VIPIT[tiab] OR ((prothrombotic[tiab] OR thrombosis[tiab] OR thrombotic[tiab] OR thromboembolism[tiab] OR embolism[tiab] OR thrombus[tiab] OR D-dimer[tiab] OR "Splanchnic vein"[tiab] OR SVT[tiab] OR CVST[tiab] OR DVT[tiab] OR "Disseminated Intravascular coagulation"[tiab] OR "consumptive coagulopathy"[tiab] OR "disseminated intravascular coagulopathy"[tiab] OR "defibrination syndrome"[tiab] OR "defibrinogenation syndrome"[tiab] OR "acquired afibrinogenemia"[tiab] OR Stroke[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "CVA"[tiab] OR "cerebral infarct"[tiab] OR "ischemic infarctions"[tiab] OR "CNS infarction"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[tiab] OR "coronary infarction"[tiab]) AND ("thrombocytopenia"[tiab] OR thrombocytopenic[tiab] OR "Anti PF4 antibodies"[tiab] OR "platelet factor 4"[tiab] OR "low platelet"[tiab])) AND systematic[sb]	181

Global Index Medicus
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Concepto	Cadena de búsqueda	Resultados
4.º) Revisiones sistemáticas sobre síndromes análogos al STT	"Heparin induced thrombocytopenia" OR "Vaccine Induced Thrombocytopenia Syndrome" OR "vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia" OR "Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia" OR " inflammatory and thrombotic response to vaccination" OR "Rare thromboembolic syndrome" OR VIPIT OR ((prothrombotic OR thrombosis OR thrombotic OR thromboembolism OR embolism OR thrombus OR D-dimer OR "Splanchnic vein" OR SVT OR CVST OR DVT OR "Disseminated Intravascular coagulation" OR "consumptive coagulopathy" OR "disseminated intravascular coagulopathy" OR "defibrination syndrome" OR "defibrinogenation syndrome" OR "acquired afibrinogenemia" OR Stroke OR "cerebrovascular accident" OR "CVA" OR "cerebral infarct" OR "ischemic infarctions" OR "CNS infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "coronary infarction") AND ("thrombocytopenia" OR thrombocytopenic OR "Anti PF4 antibodies" OR "platelet factor 4" OR "low platelet")) AND (type_of_study:("guideline" OR "policy_brief" OR "systematic_reviews"))	14

Esquema de los estudios encontrados, cribados e incluidos

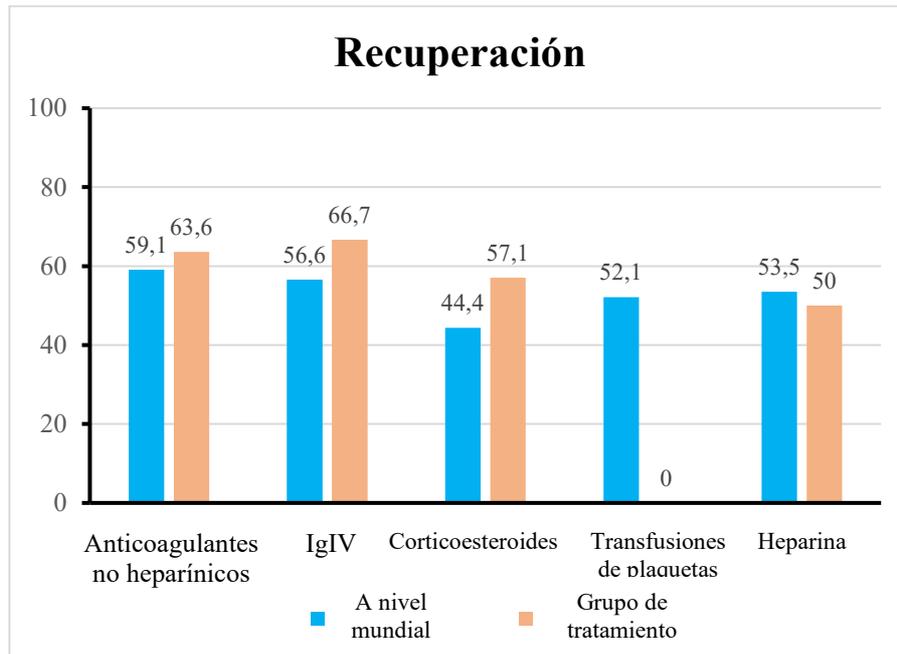


Marco del proceso de transferencia de evidencias a decisiones⁴

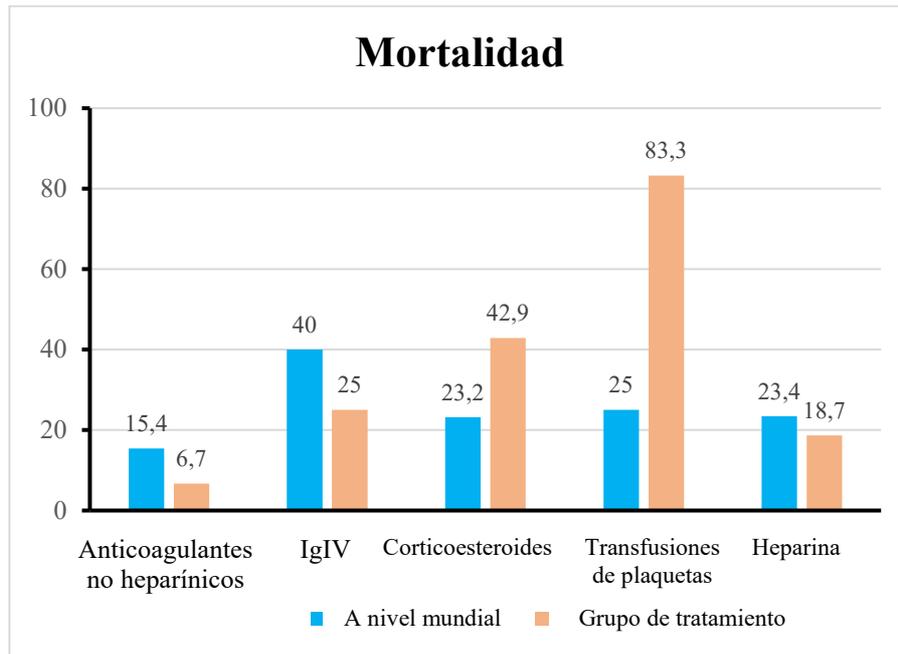
Pregunta	Valoración
1. ¿Representa el problema una prioridad?	No; Sí; Varía; Incierto.
2. ¿Cuál es la solidez de los beneficios?	Grande; Moderada; Pequeña; Trivial; Varía; Incierta.
3. ¿Cuál es la solidez de los efectos nocivos?	Grande; Moderada; Pequeña; Trivial; Varía; Incierta.
4. ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?	Alta; Moderada; Baja; Muy baja.
5. ¿Cómo es la relación entre los beneficios y los efectos nocivos?	Favorable a la intervención; Contraria a la intervención.
6. ¿Cómo valoran las personas el tratamiento del STT?	Grado de variabilidad o incertidumbre.
7. ¿Cómo son los recursos (costos) necesarios?	Grandes; Moderados; Costos insignificantes o ahorros.
8. ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los costos?	Alta; Moderada; Baja; Muy baja.
9. ¿Son costo-eficaces los tratamientos del STT?	Favorable a la intervención; Contrario a la intervención.
10. ¿Cómo se vería afectada la equidad sanitaria?	Se reduciría; Aumentaría; Varía; Incierto.
11. ¿Son aceptables para todas las partes implicadas los tratamientos del STT?	No; Sí; Varía; Incierto.
12. ¿Es viable adoptar los tratamientos del STT?	No; Sí; Varía; Incierto.

4. GRADE Handbook. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html> [consultado el 1 de julio de 2021].

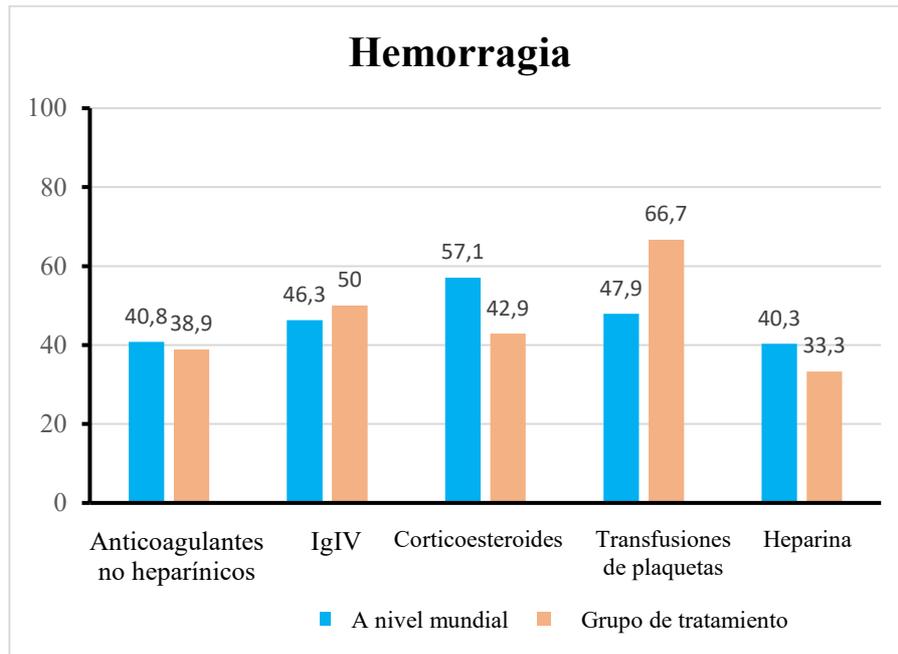
Resumen de los resultados



Fármaco	Número de estudios	Tasa global	Número de estudios con datos válidos	Tasa entre pacientes tratados
Anticoagulantes no heparínicos	6	65/110	5	28/44
IgIV	7	64/113	4	6/9
Corticoesteroides	4	4/9	4	4/7
Transfusiones de plaquetas	5	25/48	3	0/6
Heparina	8	68/127	4	7/14



Fármaco	Número de estudios	Tasa global	Número de estudios con datos válidos	Tasa entre pacientes tratados
Anticoagulantes no heparínicos	6	17/110	4	1/15
IgIV	8	22/55	5	4/16
Corticoesteroides	6	19/82	4	3/7
Transfusiones de plaquetas	5	12/48	3	5/6
Heparina	9	30/128	5	6/32



Fármaco	Número de estudios	Tasa global	Número de estudios con datos válidos	Tasa entre pacientes tratados
Anticoagulantes no heparínicos	5	20/49	4	7/18
IgIV	7	25/54	5	5/10
Corticoesteroides	5	12/21	4	3/7
Transfusiones de plaquetas	5	23/48	3	4/6
Heparina	8	27/67	6	7/21

Posibles lagunas que pueden investigarse en lo sucesivo en relación con la profilaxis

- ¿Debe administrarse hidroxicloroquina a los pacientes con STT?
- Marcadores genéticos de los pacientes «de riesgo».
- Factores de riesgo de STT e influencia de otros factores de riesgo trombótico.
- Utilidad de los dispositivos y medios de diagnóstico inmediato, como la tromboelastografía, que ofrece una indicación de los niveles de fibrinógeno, o la ecografía a pie de cama, que permitiría realizar análisis frecuentes de los parámetros coagulatorios y hemorrágicos.
- Duración y persistencia de los anticuerpos anti-FP4 en el STT asociado a la vacunación contra la COVID-19. En pacientes con TIH, la mediana de tiempo que tardan en eliminarse los anticuerpos es de 50 días en los ensayos de activación plaquetaria, y de 85-90 días en los inmunoensayos. Los inmunoensayos pueden seguir dando positivo en un 35% de los pacientes durante un año, y los niveles van decreciendo con el tiempo. Así, los pacientes pueden seguir corriendo riesgo de trombosis por los anticuerpos anti-FP4/heparina circulantes.
- Duración de los tratamientos inmunosupresores.
- Manejo de los casos resistentes al tratamiento.
- Posibilidad de donación de órganos de pacientes fallecidos por STT.
- Valorar una búsqueda bibliográfica rápida para encontrar la causa más frecuente de hipercoagulabilidad.
- Investigación sobre el incremento de las hipercoagulopatías en pacientes con antecedentes de COVID-19 que reciben cualquier vacuna contra la COVID-19.
- Ensayos aleatorizados controlados para determinar la seguridad del tratamiento anticoagulante propuesto, de otros anticoagulantes y de los antiagregantes como el ticagrelor.
- Ensayos aleatorizados controlados para evaluar la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales como profilaxis para pacientes recuperados de un STT asociado a la vacunación contra la COVID-19 (si hay anticuerpos anti-FP4).

Cuadros de evidencia

Pregunta: Heparina en comparación con la no administración de heparina o la administración de otros anticoagulantes en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; **resultado:** mortalidad (todas las causas)

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad (todas las causas)									
9	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 9 estudios que aportan datos válidos (7 series de casos y 2 casos clínicos), con un total de 128 pacientes, 46 de ellos tratados con heparina. La tasa global de mortalidad es de 30/128 (23,4%). En 5 estudios, que suman 32 pacientes, hay información sobre la mortalidad de los pacientes tratados con heparina. La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con heparina es de 6/32 (18,7%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- 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.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384 (20): 1964-1965.
- 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood.* 2021; blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021; 10 (8): 1599.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Heparina en comparación con la no administración de heparina o la administración de otros anticoagulantes en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; **resultado:** hemorragias intracraneales

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hemorragias intracraneales									
8	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 8 estudios que aportan datos válidos (6 series de casos y 2 casos clínicos), con un total de 67 pacientes, 34 de ellos tratados con heparina. La tasa global de hemorragias intracraneales es de 27/67 (40,3%). En 6 estudios hay información sobre las hemorragias intracraneales entre los pacientes tratados con heparina; la tasa es de 7/21 (33,3%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- 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.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384 (20): 1964-1965.
- 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood.* 2021: blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bätzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021; 10 (8): 1599.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Heparina en comparación con la no administración de heparina o la administración de otros anticoagulantes en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado: recuperación

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Recuperación									
8	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 8 estudios que aportan datos válidos (7 series de casos y 1 caso clínico), con un total de 127 pacientes, 45 de ellos tratados con heparina. En el momento de publicarse el estudio, se habían recuperado 68 de los 127 pacientes (el 53,5%). En 4 estudios, que suman 14 pacientes, hay información sobre la recuperación de los pacientes tratados con heparina. La tasa recuperación es de 7/14 (50%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- 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.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Benger M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
- 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood.* 2021; blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med.* 2021; 10 (8): 1599.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Anticoagulantes no heparínicos en comparación con la heparina o la ausencia de anticoagulación en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; **resultado:** mortalidad (todas las causas)

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad (todas las causas)									
6	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 6 estudios que aportan datos válidos, todos ellos series de casos; en total suman 110 pacientes, 77 de ellos tratados con anticoagulantes no heparínicos. La tasa global de mortalidad es de 17/110 (15,4%). En 4 estudios, que suman 15 pacientes, hay información sobre la mortalidad de los pacientes tratados con anticoagulantes no heparínicos. La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con anticoagulantes no heparínicos es de 1/15 (6,7%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021: blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med*. 2021; 10 (8): 1599.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Anticoagulantes no heparínicos en comparación con la heparina o la ausencia de anticoagulación en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; **resultado:** hemorragias intracraneales

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hemorragias intracraneales									
5	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 5 estudios que aportan datos válidos, todos ellos series de casos; en total suman 49 pacientes, 44 de ellos tratados con anticoagulantes no heparínicos. La tasa global de hemorragias es de 20/49 (40,8%). En 4 estudios, que suman 18 pacientes, hay información sobre las hemorragias entre los pacientes tratados con anticoagulantes no heparínicos. La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con anticoagulantes no heparínicos es de 7/18 (38,9%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021; blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med*. 2021; 10 (8): 1599.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Anticoagulantes no heparínicos en comparación con la heparina o la ausencia de anticoagulación en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; **resultado:** recuperación

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Recuperación									
6	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 6 estudios que aportan datos válidos, todos ellos series de casos; en total suman 110 pacientes, 77 de ellos tratados con anticoagulantes no heparínicos. La tasa global de recuperación es de 65/110 (59,1%). En 5 estudios, que suman 44 pacientes, hay información sobre la recuperación de los pacientes tratados con anticoagulantes no heparínicos. La tasa de recuperación de los pacientes tratados con anticoagulantes no heparínicos es de 28/44 (63,6%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COV2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021: blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.
- Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bänzner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med*. 2021; 10 (8): 1599.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: IgIV en comparación con la ausencia de tratamiento o la administración de otros medicamentos o procedimientos en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado: mortalidad (todas las causas)

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad (todas las causas)									
8	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 8 estudios en los que se describe el uso de IgIV (3 casos clínicos y 5 series de casos), con un total de 114 pacientes, 55 de ellos tratados con IgIV. La tasa global de mortalidad es de 22/55 (40,0%). En 5 estudios, que suman 16 pacientes, hay información sobre la mortalidad de los pacientes tratados con IgIV. La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con IgIV es de 4/16 (25,0%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021; 95: 514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384 (20): 1964-1965.
- 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*. 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021: blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: **IgIV en comparación con la ausencia de tratamiento o la administración de otros medicamentos o procedimientos en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado: hemorragias intracraneales**

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hemorragias intracraneales									
7	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 7 estudios en los que se describe el uso de IgIV (3 casos clínicos y 4 series de casos), con un total de 54 pacientes, 35 de ellos tratados con IgIV. La tasa global de hemorragias es de 25/54 (46,3%). En 5 estudios, que suman 10 pacientes, hay información sobre las hemorragias entre los pacientes tratados con IgIV. La tasa de hemorragias entre los pacientes tratados con IgIV es de 5/10 (50,0%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVID.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021; 95: 514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384 (20): 1964-1965.
- 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*. 2021; 384 (22): 2124-2130.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2448-56.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021; blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: **IgIV en comparación con la ausencia de tratamiento o la administración de otros medicamentos o procedimientos en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado: recuperación**

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Recuperación									
7	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 7 estudios en los que se describe el uso de IgIV (2 casos clínicos y 5 series de casos), con un total de 113 pacientes, 55 de ellos tratados con IgIV. La tasa global de recuperación es de 64/113 (56,6%). En 4 estudios, que suman 9 pacientes, hay información sobre la recuperación de los pacientes tratados con IgIV. La tasa de recuperación de los pacientes tratados con IgIV es de 6/9 (66,7%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.CO2.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021; 95: 514-517.
- Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.CO2.S vaccination. *N Engl J Med*. 2021; 384 (20): 1964-1965.
- 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*. 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].
- Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021: blood.2021011958. DOI: 10.1182/blood.2021011958.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: **Transfusiones de plaquetas en comparación con la no transfusión de plaquetas en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19;**
resultado: mortalidad (todas las causas)

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad (todas las causas)									
5	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 5 estudios que aportan datos válidos (2 casos clínicos y 3 series de casos), con un total de 48 pacientes, 16 de ellos tratados con transfusiones de plaquetas. La tasa global de mortalidad es de 12/48 (25,0%). En 3 estudios, que suman 6 pacientes, hay información sobre la mortalidad de los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas. La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas es de 5/6 (83,3%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 202: 182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengler M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
4. 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].

Notas aclaratorias

- a. Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- b. En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- c. El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- d. En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: **Transfusiones de plaquetas en comparación con la no transfusión de plaquetas en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19;**
resultado: **hemorragias intracraneales**

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hemorragias intracraneales									
5	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 5 estudios que aportan datos válidos (2 casos clínicos y 3 series de casos), con un total de 48 pacientes, 16 de ellos tratados con transfusiones de plaquetas. La tasa global de hemorragias intracraneales es de 23/48 (47,9%). En 3 estudios, que suman 6 pacientes, hay información sobre las hemorragias intracraneales de los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas. La tasa de hemorragias entre los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas es de 4/6 (66,7%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 202: 182-183.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
- 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: **Transfusiones de plaquetas en comparación con la no transfusión de plaquetas en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19;**
resultado: **recuperación**

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Recuperación									
5	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 5 estudios que aportan datos válidos (2 casos clínicos y 3 series de casos), con un total de 48 pacientes, 16 de ellos tratados con transfusiones de plaquetas. La tasa global de recuperación es de 25/48 (52,1%). En 3 estudios, que suman 6 pacientes, hay información sobre la recuperación de los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas. La tasa de recuperación de los pacientes tratados con transfusiones de plaquetas es de 0/6 (0%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 202: 182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
4. 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].

Notas aclaratorias

- a. Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- b. En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- c. El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- d. En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Corticoides en comparación con la no administración de corticoides o la administración de otros tratamientos en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado; mortalidad (todas las causas)

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mortalidad (todas las causas)									
6	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 6 estudios que aportan datos válidos (4 casos clínicos y 2 series de casos), con un total de 82 pacientes, 14 de ellos tratados con corticoides. La tasa global de mortalidad es de 19/82 (23,2%). En 4 estudios, que suman 7 pacientes, hay información sobre la mortalidad de los pacientes tratados con corticoides. La tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con corticoides es de 3/7 (42,9%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- George G, Friedman KD, Curtis BR, Lind SE. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenia with cerebral sinus venous thrombosis following Ad26.COVS.S vaccination. *Am J Hematol*. 2021. DOI: 10.1002/ajh.26237.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun*. 2021; 95: 514-517.
- 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*. 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Schultz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.30.21256383>. Versión publicada el 13 de mayo de 2021.
- See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVS.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; 325 (24): 2448-56.
- Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVS.S vaccination. *Am J Emerg Med*. 2021: S0735-6757 (21)00376-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.05.001.

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Corticoides en comparación con la no administración de corticoides o la administración de otros tratamientos en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado; hemorragias intracraneales

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hemorragias intracraneales									
5	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 5 estudios que aportan datos válidos (4 casos clínicos y 1 serie de casos), con un total de 21 pacientes, 10 de ellos tratados con corticoides. La tasa global de hemorragias es de 12/21 (57,1%). En 4 estudios, que suman 7 pacientes, hay información sobre la tasa de hemorragias entre los pacientes tratados con corticoides. La tasa de hemorragias entre los pacientes tratados con corticoides es de 3/7 (42,9%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

1. Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenziani I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 202: 182-183.
2. Mehta PR, Apap Mangion S, Bengier M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
3. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID-19 vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021; 325 (24): 2448-56.
4. 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.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].

Notas aclaratorias

- a. Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- b. En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- c. El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- d. En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.

Pregunta: Corticoides en comparación con la no administración de corticoides o la administración de otros tratamientos en pacientes diagnosticados de STT tras la vacunación contra la COVID-19; resultado: recuperación

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Ausencia de evidencia directa	Imprecisión	Otras consideraciones			
Recuperación									
4	estudios observacionales	muy grave ^(a)	grave ^(b)	no grave	muy grave ^(c)	sospecha firme de sesgo de publicación ^(d)	Hay 4 estudios que aportan datos válidos, todos ellos casos clínicos; en total suman 9 pacientes, 7 de ellos tratados con corticoides. La tasa global de recuperación es de 4/9 (44,4%). En 4 estudios, que suman 7 pacientes, hay información sobre la recuperación de los pacientes tratados con corticoides. La tasa de recuperación de los pacientes tratados con corticoides es de 4/7 (57,1%).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA

Bibliografía:

- Franchini M, Testa S, Pezzo M, Glingani C, Caruso B, Terenzi I, et al. Cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia post-COVID-19 vaccination. *Thromb Res.* 2021; 202: 182-183.
- Mehta PR, Apap Mangion S, Bengner M, Stanton BR, Czuprynska J, Arya R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination - A report of two UK cases. *Brain Behav Immun.* 2021; 95: 514-517.
- Schultz NH, Sørsvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021; 384 (22): 2124-2130.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América), Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 12 de mayo de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf> [consultado el 30 de mayo de 2021].

Notas aclaratorias

- Sesgo de selección: Es más probable que los casos mortales se hayan publicado antes como casos clínicos (plazo de 5-8 días) que como series extensas. No se analizan todos los factores de confusión que influyen en el pronóstico (edad, tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el tratamiento, otros tratamientos, presencia de trombosis multiorgánicas) y en muchos casos el seguimiento es incompleto.
- En los estudios no consta la dosis. La duración del seguimiento es diferente. Se aprecia heterogeneidad clínica (diferencias en los paradigmas terapéuticos y la ubicación y gravedad de las trombosis) y metodológica entre los estudios; además, hay poca certeza de que las diferencias expliquen las diferencias observadas en los efectos.
- El total de pacientes incluidos es inferior al número que habría que incluir según un cálculo del tamaño muestral para un ensayo de potencia suficiente.
- En muchos casos, no se conoce el resultado en el momento de la publicación.