

Trombosis de Seno Venoso cerebral Transverso Secundario a Vacuna ChAdOx1-S (Recombinante). Primer Reporte En El Noroccidente de Colombia

Reporte de Caso

Luis Andrés Dulcey-Sarmiento¹, Jhon Fredy Castillo-Blanco², Juan Sebastian Theran-Leon³, Raimondo Caltagirone-Miceli⁴ y Melissa Julieth Aguas-Cantillo⁵

¹ Universidad de los Andes. Médico Internista

² Universidad de Santander. Médico General

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Médico Epidemiólogo Residente de Medicina Familiar

⁴ Universidad de los Andes. Médico Internista

⁵ Universidad de Santander. Médico General

Fecha de recepción del manuscrito: 14/Abril/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 25/Mayo/2022

Fecha de publicación: 01/Junio/2022

DOI: 10.5281/zenodo.6603364

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Resumen—Introducción: Los eventos adversos relacionados con las vacunas son reacciones que pueden llegar a generar complicaciones graves, en el presente que vivimos a la publicación de este artículo con la necesidad de generar altas tasas de vacunación se han presentado en el caso de los agentes vacunales contra COVID-19 eventos adversos, siendo los trombóticos los de mayor importancia. **Reporte de Caso:** Se trata de paciente de género femenino con 37 años de edad quien presenta a los 11 días de vacunación ChAdOx1-S contra el COVID-19 presenta cefalea intensa asociada a síntomas de hipertensión intracraneal, fue llevada inicialmente a tomografía craneal simple mostrando presencia de un edema cerebral y signos indirectos de trombosis venosa cerebral, se plantea llevar a Angio resonancia cerebral la cual mostro presencia de trombosis de ambos senos venosos transversos, no se encuentran en los laboratorios realizados estados de hipercoagulabilidad, las pruebas inmunológicas realizadas para síndrome antifosfolípido fueron negativas, se asoció el evento trombótico con la vacuna ChAdOx1-S, posteriormente la paciente es llevada a trombectomía por parte de Neuro radiología lográndose canalizar completamente ambos senos venosos transversos. **Conclusiones:** Los eventos adversos asociados a la vacunación han sido descritos con múltiples agentes vacunales, dicho componente contra COVID-19 también es un evento que considerar, conocer la fisiopatología de dichos eventos es fundamental para poder disminuir dichos riesgos y seleccionar el agente menos riesgoso, pese a dicho riesgo la vacunación sigue siendo la única medida costo efectiva para disminuir la morbimortalidad asociada al COVID-19. **ICTUS 2022;3(2):e01062203008**

Palabras clave—Vacuna, Coronavirus, Trombosis Cerebral

Abstract—Transverse Cerebral Venous Sinus Thrombosis Secondary to ChAdOx1-S Vaccine (Recombinant). First Report in Northeastern Colombia

Introduction: Adverse events related to vaccines are reactions that can lead to serious complications, in the present that we live at the publication of this article with the need to generate high rates of vaccination have been presented in the case of vaccine agents against COVID-19 adverse events, with thrombotic events being the most important. **Case Report:** This is a 37-year-old female patient who presents 11 days after ChAdOx1-S vaccination against COVID-19 presents with intense headache associated with symptoms of intracranial hypertension, she was initially taken to simple cranial tomography showing presence of cerebral edema and indirect signs of cerebral venous thrombosis, it is proposed to carry out cerebral angiography which showed the presence of thrombosis of both transverse venous sinuses, no hypercoagulability states were found in the laboratories, the immunological tests carried out for antiphospholipid syndrome were negative, the thrombotic event was associated with the ChAdOx1-S vaccine, later the patient was taken to thrombectomy by Neuroradiology, achieving complete channeling of both transverse venous sinuses. **Conclusions.** Adverse events associated with vaccination have been described with multiple vaccine agents, this component against COVID-19 is also an event to consider, knowing the pathophysiology of these events is essential to be able to reduce these risks and select the least risky agent. Despite this risk, vaccination remains the only cost-effective measure to reduce the morbidity and mortality associated with COVID-19. **Ictus 2022;3(2):e01062203008**

Keywords—Vaccine, Coronavirus, Cerebral Thrombosis

INTRODUCCIÓN

Los eventos trombóticos atípicos asociados con la vacunación han sido poco descritos, pero estos a su vez muy devastadores cuando se trata de trombosis venosa cerebral. De hecho, se ha demostrado que es el evento adverso posterior a la vacunación contra COVID-19 con mayor mortalidad.

Si bien es cierto la trombosis del seno venoso cerebral es poco común después de la vacunación con AstraZeneca o Johnson & Johnson COVID-19 (0,9-3,6 por millón) este fenómeno de carácter inmunológico es mucho más frecuente entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 (207 por millón).¹ Presentamos a continuación un caso clínico propio de nuestra experiencia y práctica profesional donde se presentó una trombosis venosa de ambos senos transversos tras la vacunación con agente de tipo ChAdOx1-S contra el COVID-19.

REPORTE DE CASO

Se trata de paciente de género femenino con 37 años de edad quien presenta a los 11 días de vacunación con agente ChAdOx1-S contra el COVID-19 presenta cefalea intensa asociada a síntomas de hipertensión intracraneal, tras su ingreso por los síntomas de alarma referidos y cifras tensionales elevadas fue llevada inicialmente a tomografía craneal simple mostrando presencia de un edema cerebral y signos indirectos de trombosis venosa cerebral (Figura 1).

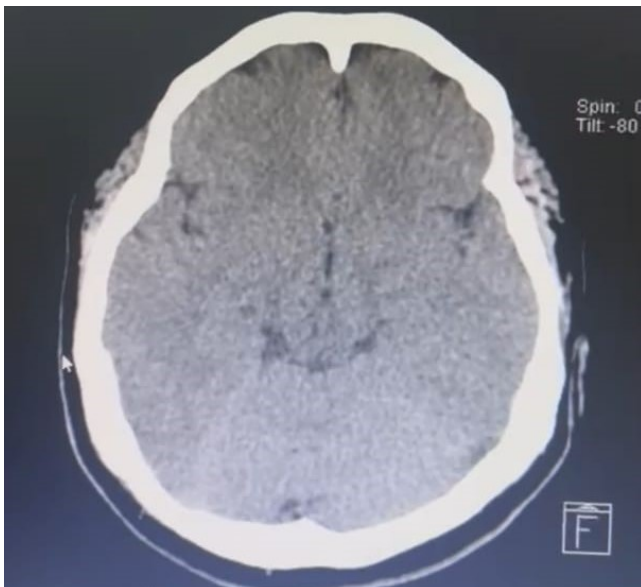


Figura 1: Tomografía Cerebral simple realizada al ingreso.

En los laboratorios realizados al ingreso solo se apreció una trombocitopenia de 135000. Se plantea entonces llevar a

Datos de contacto: Luis Andrés Dulcey-Sarmiento, Cra 1 No. 18A - 12, Bogotá, Colombia, CP111711, Tel: +(601) 339 49 99, luismedint-col@gmail.com

Angioresonancia cerebral la cual mostro presencia de trombosis de ambos senos venosos transversos en el derecho a nivel proximal y en el izquierdo a nivel distal (Figura 2).



Figura 2: Angioresonancia realizada a la paciente.

No se encuentran en los laboratorios realizados estados de hipercoagulabilidad asociados con déficit o sobre expresión de proteínas participantes de la coagulación, los niveles de Antitrombina III fueron normales, los niveles de Proteína C y S fueron normales, los niveles de Homocisteína fueron normales, no se encontraron alteraciones en el Factor V de Leyden.

Los niveles de anticuerpos antinucleares fueron negativos, no se encontró consumo de factores de complemento y los anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo fueron negativos.

Las pruebas inmunológicas realizadas para síndrome antifosfolípido fueron negativas, basado en todo lo anteriormente señalado se asoció el evento trombótico con la vacuna contra COVID-19 agente ChAdOx1-S por el tiempo de evolución de síntomas tras la exposición al agente vacunal 2 semanas previas al debut del cuadro clínico.

Posteriormente la paciente es llevada a trombectomía por parte de Neuroradiología lográndose canalizar completamente ambos senos venosos transversos.

DISCUSIÓN

El presente caso es anecdótico dado la escasa frecuencia de trombocitopenia inducida tras la vacunación para COVID-19. La Sociedad Alemana de Trombosis y Hemostasia descubrió que de aproximadamente 2,2 millones de dosis de vacuna AstraZeneca administradas hasta el momento de la publicación de su artículo, se habían reportado un total de 31 casos de trombosis, estas ocurrieron 4 a 16 días después y se

notificó trombocitopenia en 19 pacientes, con un curso clínico fatal en nueve.²

Un equipo de la Universidad de Greifswald desarrolló y evaluó el uso de un ensayo rápido para diagnosticar trombocitopenia inducida tras la vacunación por COVID 19, el ensayo conocido como PIFPA (activación plaquetaria basada en citometría de flujo inducida por PF4) es un ensayo citométrico que se basa en un ensayo de plaquetas lavadas, dicha prueba de activación plaquetaria inducida por factor plaquetario 4 tras la vacunación con agente ChAdOx1-S, presenta una alta especificidad para los anticuerpos relacionados con la vacuna pero por el momento solo se encuentra en laboratorios especializados.³

La presentación clínica que condujo al diagnóstico de trombosis de seno venoso cerebral y trombocitopenia después de la vacunación contra el COVID-19, según los casos notificados incluyen cefalea y letargo en los primeros 14 días posteriores a la vacunación.⁴

La patogenia, justifica el desarrollo de pruebas diagnósticas. Los centros de control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) recomiendan el tratamiento con alternativas a la heparina en los pacientes con dolor de cabeza u otros síntomas que puedan sugerir episodios trombóticos posteriores a la vacunación contra COVID-19.

Es fundamental que los médicos de urgencias y médicos generales estén conscientes de esta condición, los hallazgos de este tipo de eventos justifican importantes implicaciones clínicas y de salud pública.

Las recomendaciones de los CDC para este tipo de eventos son evitar la heparina y considerar la anticoagulación con alternativas a la heparina. Los casos con efectos secundarios relacionados con las vacunas contra la COVID-19 ahora están en primer plano de los entes reguladores, así como de la opinión pública y se están desarrollando programas de vigilancia activa en muchos países, en los que los trabajadores de la salud informan sobre los efectos secundarios que ocurren después de la administración de la vacuna.⁵

Partiendo del convencimiento de que cada vez hay más pruebas que apoyan una asociación entre el síndrome de trombosis y trombocitopenia (TTS) y las vacunas basadas en vectores de adenovirus contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), un grupo de investigadores europeos y norteamericanos ha publicado un metaanálisis en *Neurology* (6) en el convencimiento de que el TTS y la trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) asociada al TTS siguen estando poco caracterizados, por lo que su objetivo esencial ha sido evaluar sistemáticamente la proporción de TSV entre los casos de STC y valorar sus características y resultados.

El trabajo incluyó 69 estudios en el análisis cualitativo que comprendían 370 pacientes con TSVC de un total de 4.182

pacientes con cualquier evento trombótico asociado a la administración de la vacuna basada en el vector del SARS-CoV-2. Veintitrés estudios se incluyeron además en el metaanálisis cuantitativo. Entre los casos de TSVC, la proporción conjunta fue del 51 %. Dicho evento se asoció de forma independiente con una mayor probabilidad de desarrollarlo en comparación con los pacientes sin trombocitopenia con eventos trombóticos después de la vacunación. Las tasas de mortalidad agrupadas de STC y STC asociado a STC fueron del 28 % y del 38 %, respectivamente. Las complicaciones trombóticas se desarrollaron en las dos semanas siguientes a la exposición a las vacunas contra el SARS-CoV-2 basadas en vectores y afectaron predominantemente a mujeres menores de 45 años, incluso en ausencia de factores de riesgo protrombótico.

Por ello, concluyen que aproximadamente la mitad de los pacientes con TSVC presentan trombocitopenia y que casi un tercio de los pacientes con TSVC no sobreviven, datos que confirman que es necesario realizar más investigaciones para identificar los predictores independientes de TSVC tras la vacunación basada en vectores de adenovirus.

En cuanto al tratamiento Algunos expertos recomiendan la administración de inmunoglobulina intravenosa o corticosteroides en pacientes con trombosis de seno venoso cerebral asociado con trombocitopenia y anticuerpos contra el factor plaquetario 4.⁷

En relación con el manejo anticoagulante, se deben usar anticoagulantes distintos de la heparina, que incluyen inhibidores directos del factor Xa, inhibidores directos de trombina y fondaparinux. Sin embargo, los efectos de administrar heparina a pacientes con dicho evento adverso aún no están claros, con algunas pruebas que sugieren que la heparina podría inhibir la activación plaquetaria mediada por anticuerpos específicamente tras la vacunación para COVID 19. En los pacientes que recibieron inmunoglobulina endovenosa y prednisolona, el recuento de plaquetas aumentó a pesar de continuar el tratamiento con heparina.⁸ De manera similar, se han analizado muestras de suero de pacientes con trombocitopenia tras la vacunación y se encontró que la activación plaquetaria era inhibida por las heparinas.

En el momento la paciente se encuentra con manejo anticoagulante con Warfarina por normalización de los recuentos plaquetarios, no se cuenta con evidencia que pueda justificar el uso de los anticoagulantes orales directos.⁹

La presencia de trombosis venosa cerebral tras la vacunación para COVID-19 es un área en constante investigación al momento de la redacción de este manuscrito debemos basarnos en las directrices de las sociedades científicas internacionales sobre el diagnóstico y tratamiento más adecuado, por el momento las pruebas diagnósticas por citometría de flujo se encuentran limitadas en países subdesarrollados.

Las limitaciones de este caso clínico fueron las derivadas de no contar con ensayos por citometría de flujo, las preguntas por resolver son; determinar en base a la evidencia

científica que se encuentra en desarrollo cuales serían las estrategias terapéuticas con mejores resultados ya que se carece de estudios con muestras amplias de pacientes y la evidencia científica disponible hasta el momento proviene de reportes de casos por lo escasamente frecuente de dicha complicación.

Finalmente destacamos el papel de los programas de vigilancia frente a la vacunación masiva contra el COVID-19 desarrollado por entes gubernamentales y académicos ya que estos permitirán obtener la mejor evidencia al respecto (10), es escasa la evidencia por el momento, pero en el futuro se podrán obtener las conclusiones mas adecuadas derivadas de la evidencia científica de la más alta calidad.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo

REFERENCIAS

- [1] Bikdeli B, Chatterjee S, Arora S, Monreal M, Jimenez D, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Elkind MSV, Piazza G. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the U.S. Population, After Adenovirus-Based SARS-CoV-2 Vaccination, and After COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 27;78(4):408-411. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.001.
- [2] Oldenburg, J, Klamroth, R, Langer, F, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following Astra-Zeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. Epub ahead of print 1 April 2021. DOI: 10.1055/a-1469-7481.
- [3] Handtke, S, Wolff, M, Zaninetti, C, et al. A Flow cytometric assay to detect platelet activating antibodies in VITT after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Blood*. Epub ahead of print 4 May 2021. DOI: 10.1182/blood.2021012064.
- [4] CDC Health Alert Network. Cases of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after receipt of the Johnson Johnson COVID-19 vaccine. [https:// emergency.cdc.gov/han/2021/han00442.asp](https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00442.asp). [Acceso Abril 11, 2022].
- [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. doi:10.1056/NEJMoa2104840.
- [6] Lina Palaiodimou, Maria-Ioanna Stefanou, Aristeidis H. Katsanos, Diana Aguiar de Sousa, Jonathan M. Coutinho, Pagona Lagiou, Ioannis Michopoulos, Androniki Naska, Sotirios Giannopoulos, Konstantinos Vadikolias, Konstantinos I. Voumvourakis, Vasiliki Papaevangelou, Theodoros I. Vasilakopoulos, Sotirios Tsiodras, Georgios Tsivgoulis. Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Thrombotic Events After Vector-Based COVID-19 Vaccines. A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* Nov 2021, 97 (21) e2136-e2147; DOI: 10.1212/WNL.0000000000012896.
- [7] 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 Jul;52(7):2478-2482. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
- [8] Jaax, ME, Krauel, K, Marschall, T, et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood* 2013; 122(2): 272–281.
- [9] Sheikh S. Thrombotic Thrombocytopenia and Central Venous Sinus Thrombosis Post - COVID-19 Vaccination and its Treatment with Heparin Alternatives. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Jul;31(7):149. doi: 10.29271/jcpsp.2021.
- [10] Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, Donahue JG, Kharbanda EO, Naleway A, Nelson JC, Xu S, Yih WK, Glanz JM, Williams JTB, Hambidge SJ, Lewin BJ, Shimabukuro TT, DeStefano F, Weintraub ES. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Oct 12;326(14):1390-1399. doi: 10.1001/jama.2021.15072.