



CARTAS CIENTÍFICAS

Trombosis de senos venosos tras vacunación con ChAdOx1 nCov-19



Venous sinus thrombosis following vaccination with ChAdOx1 nCov-19

Sr. Editor:

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es una entidad rara que ocurre generalmente en jóvenes (menores de 50 años) suponiendo un 0,5-1% de todos los ictus¹. La pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) ha tenido un importante impacto sociosanitario. A día de hoy, el desarrollo de vacunas es la principal herramienta terapéutica². Comentamos 2 casos de TSVC que precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

El caso 1 se trata de un varón de 30 años que acudió a Urgencias por cefalea intensa 8 días después de recibir la primera dosis de la vacuna del vector adenoviral recombinante que codifica el antígeno de la proteína de la espícula del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca). La tomografía computarizada (TAC) craneal no mostró hallazgos significativos. Tras observación de 8 h en Urgencias, mantuvo la cefalea y destacó la elevación del D-dímero, pasando de 5.360 a 49.732 ng/ml; se repitió la TAC craneal con estudio vascular (incluyendo venograma), observándose TSVC longitudinal superior (fig. 1A y B). En la evolución el paciente desarrolló trombocitopenia (78.000 plaquetas/ μ l), confirmándose finalmente el diagnóstico de trombocitopenia inmune protrombótica inducida por vacuna (VIPIT) con la positividad de los anticuerpos antifactor plaquetario 4 (anti-FP4) utilizando la técnica de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA). El paciente desarrolló crisis comiciales generalizadas tónico-clónicas con posterior bajo nivel de consciencia, con una puntuación en la escala de coma de Glasgow (GCS) de 6 (M: 4, O: 1, V: 1). Ingresó en la UCI, donde presentó pupilas medias arreactivas; se repitió la TAC craneal en la que se observó infarto venoso agudo parietal izquierdo, con signos de transformación hemorrágica e importante edema cerebral. Junto con Neurocirugía y Neurorradiología, se decidió la colocación de drenaje ventricular externo (DVE) y trombectomía mecánica. Los procedimientos se realizan sin incidencias y en la angiografía de sustracción digital se consigue adecuado resultado angiográfico tras 2 pases de stent Retriever® (Stryker Neurovascular, Kalamazoo, MI, EE. UU.). El paciente desarrolló hipertensión intracraneal refractaria a medidas de tercer nivel. El doppler transcraneal mostró ondas sistolizadas.

Se mantuvo tratamiento con argatroban con dosis entre 0,5-1 μ g/kg/min, ajustándose para un tiempo parcial de tromboplastina activado de 1,5-3 veces el control, e inmunoglobulinas humanas inespecíficas (Flebogamma®; Grifols, S. A., Barcelona, España) a dosis de 1 g/kg/día durante 3 días. Finalmente, al cuarto día de ingreso, se confirmó el diagnóstico de muerte encefálica.

El caso 2 es una mujer de 64 años que acudió a Urgencias por cefalea de 2 semanas de evolución, con un incremento manifiesto en las 48 h previas al ingreso, que se acompañó de inestabilidad de la marcha. Había recibido la primera dosis de la vacuna ChAdOx1 nCov-19. Buen nivel de consciencia (GCS 15). En la TAC craneal se observó un infarto cerebeloso derecho con transformación hemorrágica y en el estudio vascular presentó TSVC del transversal derecho (fig. 1C y D). Destacaban la trombocitopenia (64.240 plaquetas/ μ l) y la elevación de D-dímero hasta 51.292 ng/ml. Se trasladó a nuestro centro, donde se completó el estudio de posible VIPIT, el cual se confirmó con la positividad de anticuerpos anti-FP4. Se decidió manejo conservador y se mantuvo en neurovigilancia, iniciándose tratamiento anticoagulante con argatroban y Flebogamma® a dosis similares a las del caso 1. A las 12 h del ingreso en la UCI presenta midriasis arreactiva de pupila derecha y disminución del nivel de consciencia, con deterioro del GCS a 8 (M: 4, O: 2, V: 2); en la TAC craneal presentó hidrocefalia. Se decidió la colocación de DVE. La paciente evolucionó favorablemente, se retiró la ventilación mecánica al 5.º día y el DVE al 10.º día. Al alta de la UCI (día 11), la paciente permanecía consciente, colaboradora, sin focalidad neurológica y con una escala de Rankin modificada de 1. El resumen analítico y de las características clínicas se presentan en la tabla 1.

La TSVC es una entidad poco frecuente, con una incidencia anual de entre 0,22 y 1,57 cada 100.000 habitantes, afecta mayormente a mujeres jóvenes (35-40 años) y se asocia a estados protrombóticos genéticos o adquiridos¹.

Se ha visto que la infección por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para desarrollar TSVC. Un estudio retrospectivo demostró un aumento en la incidencia de TSVC después del inicio de la pandemia COVID-19 (42,8 por millón de habitantes), lo cual era mayor en comparación con pacientes con influenza (RR=3,83, IC del 95%, 1,56-9,41, $p < 0,001$) y a personas que recibieron la vacuna del ARNm (RR=6,67, IC del 95%, 1,98-22,43, $p < 0,001$)³.

Recientemente, se han asociado episodios de trombosis y trombocitopenia con el uso de algunas vacunas contra el SARS-CoV-2 que se ha denominado VIPIT. Al parecer, su etiopatogenia es debida a un mecanismo autoinmune similar al observado en la trombocitopenia inducida por heparina⁴. Su manejo y diagnóstico no están del todo claros, pero destaca

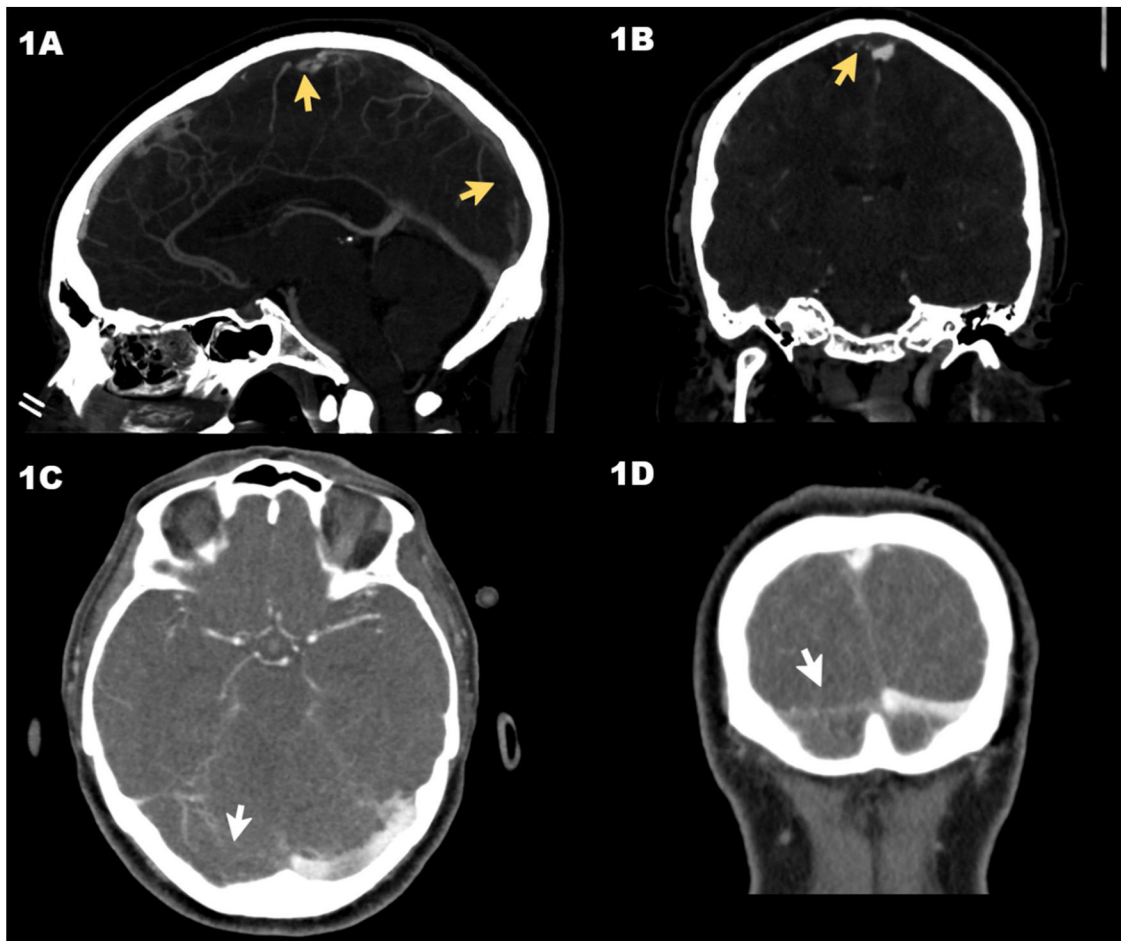


Figura 1 Tomografía axial computarizada (TAC) en fase venosa del caso 1, en la que se observa la trombosis del seno venoso longitudinal superior (flechas) en el corte sagital (A) y coronal (B). TAC en fase venosa del caso 2 con ausencia de repleción del seno venoso transversal derecho (flechas) en el corte axial (C) y coronal (D).

su alta mortalidad, la aparición de trombosis en sitios inusuales y la presencia de anticuerpos anti-FP4 en pacientes no expuestos previamente a heparinas^{4,5}.

Tras la aparición de los primeros casos de TSVC, en España se suspendió el uso en menores de 60 años de la vacuna ChAdOx1 nCov-19⁶. A fecha del segundo ingreso, España había administrado 3.817.930 dosis de la vacuna ChAdOx1 nCov-19, de las cuales 161.800 correspondían a nuestra región (Castilla-La Mancha)⁷. Según el 5.º informe de farmacovigilancia sobre vacunas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en España se habían notificado 11 casos de VIPIT, de los cuales 3 fallecieron⁸. Nosotros comentamos 2 casos de TSVC asociados a la vacuna ChAdOx1 nCov-19, en los que uno tuvo un desenlace fatal. El manejo se realizó siguiendo las recomendaciones internacionales con inmunoglobulinas y tratamiento anticoagulante mediante argatroban. Cabe señalar que el fondaparinux, la bivalirudina y los inhibidores directos del factor X activado, como el rivaroxabán y apixabán, son alternativas al argatroban⁹.

La heterogeneidad en la presentación clínica dificulta su abordaje precoz, lo cual puede impactar en los resultados⁵. El paciente que falleció tuvo mayores tiempos desde que es admitido en urgencia hasta el diagnóstico (18 h 42 min vs. 1 h 32 min) hasta el ingreso en UCI (25 h 18 min vs. 6 h 09 min), y hasta la anticoagulación objetivo (33 h 20 min vs. 22 h 29 min). La realización de trombectomía mecánica tampoco fue útil, a pesar de tener un buen resultado angiográfico.

A día de hoy, se trata de una entidad extremadamente rara, cuya relación con la vacuna ha generado alarma por su severidad y el impacto que produciría la suspensión de la vacuna en un escenario como el actual. Sin embargo, muchos aspectos quedan por dilucidar en lo que se refiere al origen, la presentación, la evolución, el pronóstico y el manejo. Se debe destacar que una TAC normal no excluye el diagnóstico de TSVC. En todo caso, acelerar el enfoque diagnóstico y terapéutico puede repercutir en los resultados, por lo que es importante estar atentos ante pacientes que, tras la vacunación, presenten datos clínicos compatibles.

Tabla 1 Resumen de características clínicas, analíticas, tratamientos y resultados de los 2 casos

Características	Caso 1	Caso 2																																																							
Edad (años)	30	64																																																							
Sexo	Varón	Mujer																																																							
Antecedentes	Ninguno	Vejiga hiperactiva, osteoporosis																																																							
Tratamiento previo	Ninguno	Tramadol más paracetamol, solifenacina, denosumab																																																							
Tiempo vacuna-hospitalización (días)	8	22																																																							
Tiempo Urgencias-diagnóstico (h)	18 h 42 min	1 h 32 min																																																							
Tiempo Urgencias-UCI (h)	25 h 18 min	06 h 09 min																																																							
Tiempo Urgencias-anticoagulación objetivo (h)	33 h 20 min	22 h 29 min																																																							
Síntomas	Cefalea brusca, mialgias	Cefalea, náuseas, vómitos, inestabilidad de la marcha																																																							
Localización lesiones	Trombosis seno longitudinal superior, infarto parietal izquierdo con transformación hemorrágica, edema cerebral	Trombosis seno venoso transverso derecho, infarto cerebeloso con transformación hemorrágica																																																							
GCS (M, O, V) al momento de valoración por UCI	GCS 6 (M: 4, O: 1, V: 1)	GCS 15 (M: 6, O: 4, V: 5)																																																							
Alteraciones pupilares	Medias y arreactivas (bilateral)	Midriasis unilateral (derecha) arreactiva																																																							
Crisis comiciales	Sí	No																																																							
Anticuerpos anti-FP4	Positivo	Positivo																																																							
Anticoagulación	Argatroban	Argatroban																																																							
Otros tratamientos	Inmunoglobulinas. DVE, trombectomía mecánica	Inmunoglobulinas. DVE																																																							
Resultado al alta de UCI	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Muerte</th> <th colspan="2">Vivo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Ingreso</th> <th>Nadir (día)</th> <th>Ingreso</th> <th>Nadir (día)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Plaquetas (100-400 × 1.000/μl)</td> <td>212</td> <td>9 (3)</td> <td>64</td> <td>49 (2)</td> </tr> <tr> <td>TTPa (20-38,0 s)</td> <td>25</td> <td>90,2 (3)</td> <td>30</td> <td>65,7 (3)</td> </tr> <tr> <td>TT (15,8 s)</td> <td>17</td> <td>NV</td> <td>19.2</td> <td>NV</td> </tr> <tr> <td>Actividad de protrombina (70-120%)</td> <td>88</td> <td>18 (3)</td> <td>87</td> <td>35 (3)</td> </tr> <tr> <td>INR (0,8-12)</td> <td>1.1</td> <td>3,8 (3)</td> <td>1,07</td> <td>1,9 (3)</td> </tr> <tr> <td>Fibrinógeno (derivado, 180-350 mg/dl)</td> <td>492</td> <td>272 (2)</td> <td>229</td> <td>234 (2)</td> </tr> <tr> <td>D-dímero (0,0-500,0 ng/ml)</td> <td>5.360</td> <td>220.914 (2)</td> <td>51.292</td> <td>64.805 (2)</td> </tr> <tr> <td>PCR (0-8,0 mg/dl)</td> <td>26.7</td> <td>100,7 (2)</td> <td>47,.9</td> <td>50,2 (2)</td> </tr> <tr> <td>PCR SARS-CoV-2</td> <td colspan="2">Negativo</td> <td colspan="2">Negativo</td> </tr> </tbody> </table>			Muerte		Vivo			Ingreso	Nadir (día)	Ingreso	Nadir (día)	Plaquetas (100-400 × 1.000/μl)	212	9 (3)	64	49 (2)	TTPa (20-38,0 s)	25	90,2 (3)	30	65,7 (3)	TT (15,8 s)	17	NV	19.2	NV	Actividad de protrombina (70-120%)	88	18 (3)	87	35 (3)	INR (0,8-12)	1.1	3,8 (3)	1,07	1,9 (3)	Fibrinógeno (derivado, 180-350 mg/dl)	492	272 (2)	229	234 (2)	D-dímero (0,0-500,0 ng/ml)	5.360	220.914 (2)	51.292	64.805 (2)	PCR (0-8,0 mg/dl)	26.7	100,7 (2)	47,.9	50,2 (2)	PCR SARS-CoV-2	Negativo		Negativo	
	Muerte		Vivo																																																						
	Ingreso	Nadir (día)	Ingreso	Nadir (día)																																																					
Plaquetas (100-400 × 1.000/μl)	212	9 (3)	64	49 (2)																																																					
TTPa (20-38,0 s)	25	90,2 (3)	30	65,7 (3)																																																					
TT (15,8 s)	17	NV	19.2	NV																																																					
Actividad de protrombina (70-120%)	88	18 (3)	87	35 (3)																																																					
INR (0,8-12)	1.1	3,8 (3)	1,07	1,9 (3)																																																					
Fibrinógeno (derivado, 180-350 mg/dl)	492	272 (2)	229	234 (2)																																																					
D-dímero (0,0-500,0 ng/ml)	5.360	220.914 (2)	51.292	64.805 (2)																																																					
PCR (0-8,0 mg/dl)	26.7	100,7 (2)	47,.9	50,2 (2)																																																					
PCR SARS-CoV-2	Negativo		Negativo																																																						

DVE: drenaje ventricular externo; FP4: factor plaquetario 4; GCS: Glasgow Coma Scale; h: horas; INR: razón internacional normalizada; M: motor; mg/dl: miligramos por decilitros; ng/ml: nanogramos por decilitros; NV: no valorado; O: ocular; PCR SARS-CoV-2: reacción en cadena de polimerasa del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo; PCR: proteína C reactiva; s: segundos; TT: tiempo de trombina; TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activado; U/l: unidades por litro; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; V: verbal.

Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Intensiva del Complejo Hospitalario de Toledo.

Bibliografía

- 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;42:1158–92, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>.
- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: An observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021;397(10287):1819–29, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8).
- Taquet M HM, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis: A retrospective cohort study of 513,284 confirmed covid-19 cases and a comparison with 489,871 people receiving a covid mRNA vaccine. 2021. Preprint

- [consultado 3 Jun 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2021/05/11/2021.04.27.21256153.abstract>. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.21256153>
4. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2092–101. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2104840>.
 5. 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;384:2202–11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2105385>. NEJMoa2105385.
 6. Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de eventos trombóticos tras la vacunación frente a Covid-19. 2021 [consultado 3 Jun 2021]. Disponible en: <https://facme.es/wp-content/uploads/2021/04/VACUNAS-COVID-Y-EVENTOS-TROMBOC2%B4TICOS-FACME-V4.25-FINAL.pdf>.
 7. Ministerio de Sanidad. Informe de actividad del proceso de vacunación. 2021 [consultado 3 Jun 2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20210430.pdf.
 8. 5.º Informe de Farmacovigilancia sobre vacunas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 2021 [consultado 3 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/5o-informe-de-farmacovigilancia-sobrevacunas-covid-19/#astrazeneca>.
 9. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Stroke.* 2021;52:2478–82. DOI 10.1161/STROKEAHA.121.035564.

G. Morales Varas*, A. Calle Flores y M. Sánchez Casado

Unidad de Cuidados Intensivos, Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guillermo.moralesvaras@gmail.com (G. Morales Varas).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.07.003>

0210-5691/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Hemodynamic monitoring for liver transplantation: Agreement between invasive and non-invasive devices?



Monitorización hemodinámica para trasplante de hígado: ¿concordancia entre dispositivos invasivos y no invasivos?

Dear Editor,

Liver transplantation (LT) is characterized by bleeding, circulatory volume fluctuations, vascular clamping/unclamping and major fluid shifts, resulting in significant circulatory instability.¹ A meta-analysis conducted by Cecconi et al. concluded that hemodynamic monitoring strategies coupled with therapy decisions, reduces mortality in high-risk surgical patients.² Invasive thermodilution has long been the gold standard in estimating cardiac output (CO).³ As an easy-to-use noninvasive device, NICOM[®] uses thoracic bioimpedance to analyze the variations in voltage in each cardiac contraction in response to high-frequency current. Previous studies have shown mixed results regarding the performance of bioimpedance for measuring CO in various populations.^{4–6} We aimed to evaluate whether bioimpedance can be used as an alternative CO monitoring technique in liver transplantation.

We performed a prospective non-randomized study from September to November 2019 and recruited all patients admitted for elective LT. Re-transplants or emergency LT were excluded. All patients had a Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO[®]) device placed in the femoral artery and a central venous catheter placed in the internal jugular vein according to the established transplant's protocol.

After LT surgery, patients were sequentially included for placing a Cheetah Medical NICOM[®] device. Cardiac index (CI) was recorded at admission and every 8 h during the first 48 h. CI recorded from PiCCO[®] was measured three times using the transpulmonary thermodilution technique and after injecting 20 mL boluses of cold normal saline via a central venous catheter. System was calibrated before each group of measurements and performed by the same person. If the variation among readings was higher than 10%, one additional measurement was taken for an average reading. Data was expressed as mean values and standard deviation (SD). The difference in CO between the two techniques was calculated as the mean \pm 1.96 \times SD which were called 95% limits of agreement; the percentage error was calculated using the formula $(100 \times 1.96 \times SD \text{ of bias between the two methods}) / \text{mean between the two methods}$. Mean percentage error was considered acceptable if $<30\%$. Correlations were tested using the Pearson correlation coefficient. Agreement between thermodilution/bioimpedance was tested using Bland–Altman analysis and intraclass correlation coefficient (ICC).^{5–7} Conclusions obtained from bioimpedance did not influence medical decisions. Institution Ethics Committee approved the study.

Twenty-nine patients were recruited but only 20 fulfilled the inclusion criteria. A total of 420 paired observations were collected as described in Table 1. After LT, as a result of fluid resuscitation, cumulative fluid balance increased as well as ELWI measurements. There was good agreement between thermodilution-CI and bioimpedance-CI (3.44 ± 0.87 versus 3.51 ± 0.738 , L/min/m²) at ICU admission, with a mean bias of -0.076 L/min/m² and an ICC of 0.974 (95% confidence interval 0.932–0.990, $P < 0.05$). The mean percentage error between the two methods was $\pm 14\%$. There