TROMBOCITOPENIA TROMBÓTICA INMUNE INDUCIDA POR VACUNA (VITT)

SINDROME DE TROMBOSIS CON TROMBOCITOPENIA (SST)

VITT: del inglés “vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia”

SST: Del inglés “thrombosis with thrombocytopenia syndrome”

Introducción

En el mundo están reportados ~191 millones de casos de COVID-19 y 4 millones de muertos[1].

La vacunación es el recurso más efectivo y seguro con el que contamos hasta el momento para controlar la pandemia por SARS-CoV-2.

A partir de marzo de 2021, se publicaron reportes internacionales de trombosis asociada a vacunas, las cuales utilizan adenovirus como vector (AztraZeneca y Johnson & Johnson/Janssen). Recientemente se reportó un caso con vacunas en base ARNm, Moderna[2.] La presentación de trombosis con trombocitopenia es poco frecuente. A este síndrome se lo denominó VITT por su denominación en inglés, o actualmente SST.[3- 5.]

La incidencia de esta complicación es desconocida, pero se ha estimado en aproximadamente 2 cada 1.000.000 de vacunados para Johnson & Johnson[5] y de 1 ó 10 cada 1.000.000 de vacunados para AstraZeneca, primera o segunda dosis, respectivamente.

Con respecto a la vacuna Sputnik V, que también utiliza plataforma vectorial de adenovirus, no hay reportes de presencia de VITT hasta el momento.

Fisiopatogenia

Hay presencia de anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (FP4) que se unen a plaquetas. Son inmunoglobulinas del tipo IgG, que activan las plaquetas mediante receptor FcγIIa.

La aparición de estos anticuerpos podría ser secundaria a una respuesta inflamatoria desmedida, provocada por la liberación FP4 de los gránulos alfa plaquetarios. Otra hipótesis es que algún componente de la vacuna es responsable de causar anticuerpos anti FP4, como el adenovirus en sí, la proteína spike, o algún otro componente como el polisorbato 80, tampoco está claro si actúa como

hapteno o moléculas con secuencias homologas entre FP4 y las espículas. [6]

La VITT asemeja una HIT (trombocitopenia inducida por heparina) espontánea o de tipo inmunológica. Han sido descriptos cuadros de HIT espontanea gatillados por polianiones como lipopolisacáridos bacterianos en cuadros infecciosos o liberados post cirugías traumatológicas. [10]

Presentación Clínica

Los pacientes que presentan síntomas entre los 4 y 30 días post vacunación deben ser investigados. Los síntomas de sospecha son: cefalea severa, cambios en la visión, dolor abdominal, náuseas y vómitos, dolor torácico, disnea, edema unilateral de miembros inferiores o sangrado.

Puede cursar con trombosis venosa o arterial, particularmente con afectación de sitios inusuales: trombosis de senos venosos cerebrales y trombosis esplácnica.

También han sido reportados cuadros típicos de trombosis venosa como trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. A nivel arterial están descriptos compromiso cerebral, coronario o periférico.

Los episodios de trombosis se asocian a un recuento plaquetario bajo (trombocitopenia), niveles elevados de Dímero D y valores de fibrinógeno normales o bajos.[4]

La mortalidad varía del 30 al 50%.

Factores de riesgo predisponentes para desarrollar VITT

No se conocen en la actualidad si existen factores de riesgo. Pacientes con antecedentes de trombosis o trombofilia no tienen mayor riesgo de desarrollar esta complicación.[11]

Edad y Sexo

La gran mayoría de los pacientes son menores a 55 años y con predominio de sexo femenino (60%).[3]

Sin embargo, en la mayor cohorte de casos descripto por el Reino Unido (n=23) hubo pacientes de hasta 71 años de edad.[3]

Trombocitopenia

Se observan recuentos entre 10 y 100 $x10^9$ plaquetas/L, con una media de 20 $x10^9$ plaquetas/L[3].

Tiempo de aparición de VITT

Entre 4 y 30 días post-vacunación.

Conducta a seguir

Solicitar hemograma con plaquetas, tiempo de protrombina, TTPa, Dímero D y fibrinógeno. Frotis de sangre periférica para descartar esquistocitos.

Se sugiere guardar una muestra de plasma/suero para la determinación de anticuerpos anti-FP4 por ELISA.[6]

Realizar estudios de imágenes para evaluar trombosis de acuerdo al sitio y clínica del paciente.

Alta sospecha

V acunación previa

I ntervalo: 4-30 días previos

T rombocitopenia

T rombosis

Diagnósticos diferenciales

- Infección por COVID-19
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Púrpura trombocitopénica trombótica
- HIT clásica por heparina
- Sindrome antifosfolípido

Tratamiento

- **NO** administrar heparina
- Ante la sospecha clínica, administrar **Inmunoglobulina 1 g/kg/día endovenosa x 2 días**.

Es importante instaurar precozmente el tratamiento para frenar el proceso protrombótico. [7] Se recomienda considerar el peso actual más que el ideal al momento de calcular la dosis de inmunoglobulinas (efecto dosis-dependiente para neutralizar los anticuerpos). [8]

- **Anticoagulación:** es doble desafío: por un lado, la presencia de trombocitopenia marcada con el riesgo hemorrágico; y a la vez la utilización de anticoagulantes, no heparina: anticoagulantes orales directos (DOACS)**.**
- **Se recomienda iniciar concomitante con la Inmunoglobulina.**[15]
- No transfundir plaquetas, salvo sangrado mayor crí
- El uso de aspirina no tiene ningún fundamento en la VITT y no hay datos de la misma en el mecanismo de HIT.
- En pacientes con VITT refractario (trombocitopenia y trombosis severa que no ceden dentro los 5 días de realizado tratamiento con inmunoglobulinas) se podría considerar plasmafé Hay reportes de tratamiento con corticoides, pero no hay consenso en utilizar rutinariamente estos medicamentos.[9, 10]
- No se recomienda realizar tromboprofilaxis con heparina, DOACs ni aspirina en pacientes que reciben vacunas con vector adenoviral.

Conclusiones

La VITT/SST es infrecuente. La prevalencia de trombosis asociada a COVID-19 es elevada, al igual que la mortalidad, por lo que se recomienda inmunizar a la población. Los beneficios de la vacunación son mayores que las reacciones adversas a la misma.

La incidencia anual de trombosis en la población general es de 1-2 cada 1.000 personas, y la de trombosis venosa cerebral 1-2 cada 100.000. Asimismo, la incidencia de trombosis durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 varía del 7-8% hasta 25-30% en aquellos en Terapia Intensiva, independientemente de recibir una adecuada tromboprofilaxis. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad tromboembólica clásica, los pacientes con VITT tienen una alta mortalidad: 30-60%.[3]

Referencias

1-COVID-19 DASHBOARD by the Center from Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). 20 jul 21.

2-Sangli S, Virani A, Cheronis N et al. Thrombosis with thrombocytopenia after the mRNA-1273

vaccine. Ann Intern Med 2021; L21-0244. doi: 10.7326/L21-0244

3- Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384(22): 2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840

4- Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384(23): 2202-11. doi: 10.1056/NEJMoa2105385

5- Bussel JB, Connors LM, Cines DB et al. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia). www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia

6- Makris M, Pavord S, Lester W tt al. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). Res Pract Thromb Haemost 2021; 5(5): e12529. doi: 10.1002/rth2.12529

7- Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S et al. SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Scientific Reviewer Committee. Thromb Haemost 2021. doi: 10.1055/a-1499-0119

8- Goldman M, Cedrics H. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID- 19 infection or vaccination: possible paths to platelet factor 4 autoinmunity. PLoS Med 2021; 18(5): e1003648. doi: 10.1371/journal.pmed.1003648

9- Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM 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): 1585-8. doi: 10.1111/jth.15341

10- Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). London: British SocietyforHaematology, May 28, 2021

https://b-s-h.org.uk/media/19718/guidance-v20-20210528-002.pdf

11- Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE et al. Adjunct immune globuline for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 2021 Jun 9. doi: 10.1056/NEJMoa2107051

12- Patriquin CJ, Laroche V, Selby R et al. Therapeutic plasma Exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 2021 Jul 7. doi: 10.1056/NEJMc2109465.

13- Warkentin TE, Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: Knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Thromb Res 2021; 204: 40-51. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.018

14- Oldenburg J, Klamroth R, Langer F et al. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hamostaseologie 2021; 41(3): 184-9. doi: 10.1055/a-1469-7481

15- Warketin,Cuker. Up ToDate 2021 June 12.