

VITT. Un síndrome bebé de 3 meses de edad con genio asesino.

A baby killer syndrome of only three months of age

Korin J.

Consultorios Hematológicos. Buenos Aires. Argentina

jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 22/6/2021

Fecha aprobación: 25/6/2021



YO OPINO

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 49-55

Mayo - Julio 2021

Palabras claves: vacunas anti SARS-COV-2, trombocitopenia, trombosis.

Keywords: SARS-COV-2 vaccines, thrombocytopenia, thrombosis.

Resumen

En un mundo inundado de COVID 19, que anhela el éxito de programas de vacunación masiva, un nuevo y peligroso síndrome de sólo tres meses de edad ha sido descrito en inoculados con vacunas de vectores de adenovirus, causando trombocitopenia y trombosis, con elevada mortalidad. El bebé síndrome ha sido bautizado con el nombre VITT (Trombocitopenia y Trombosis Inducidos por Vacunación). Este artículo sintetiza los hallazgos clínicos, de laboratorio y los recursos terapéuticos propuestos, así como el potencial impacto sobre la confianza de la población acerca de la vacunación anti SARS-COV-2.

Abstract

While a world flooded with COVID 19 expects the success of massive vaccination programs, a new and dangerous syndrome of only three months old has been described. It strikes individuals that received

adenovirus vector vaccines, resulting in thrombocytopenia and thrombosis with significant mortality. This article summarizes clinical, laboratory and therapeutic aspects of the disease as well as its impact on the people confidence in SARS-COV-2 vaccines.

Aspectos clínicos

En contadas ocasiones un médico debe enfrentar una enfermedad con tan escaso tiempo de aparición, descripción y que impacte en el público tan profundamente pese a su muy limitada incidencia. En abril 2021 tres comunicaciones⁽¹⁻³⁾ al N Engl J Med sacudieron al círculo médico y se expandieron hacia toda la sociedad sensibilizada por la pandemia. En la tabla 1 se sintetizan los aspectos clínicos y de laboratorio más importantes. Predominio femenino, población relativamente joven, intervalo de 5-24 días entre vacunación y síntomas, trombosis en sitios inusuales (senos venosos cerebrales, sistema

Tabla 1. Aspectos clínicos y de laboratorio del síndrome.

	Schultz et al NEJM Abril 9 /2021	Greinacher et al NEJM Abril 9 /2021	Scully et al NEJM Abril 16 /2021
Edad	32-54	22-49	21-77 (70%> 50 y)
Sexo F:M	4:1	9.2	14.9
Tiempo desde vacuna	7-10 d	5-16	6-24
Trombosis	4 CVT	9 CVT	13 CVT
	2 SVT	3 SVT	3 SVT
		3 TEP	5 TEP
		4 otras	1TVP
			1 IAM
			2 ACV
Hemorragias		1 HIC	4 HIC; 1 Adrenal; 2 Subaracnoidea
Rto Plaquetario	10-70	13-107	7-113
Fibrinógeno g/L	0.8-2.3	0.4-5.68	0.3-4.5
D-Dimeros (mg/L)	13-15	1.8-142	5-80
PFA Ac (+/total)	5/5	9/9 ; 2ND	22/23 ;1 neg
Evolución	3/5 muertes	6/11 muertes	7/23 muertes

CVT: trombosis de senos venosos cerebrales; SVT: trombosis en territorio esplácnico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; HIC: hemorragia intracraneana

venoso portal y suprahepático), TEV convencional y trombosis arteriales. Trombocitopenia de variada magnitud, evidencias de CID, presencia de anticuerpos anti PF4 y alta mortalidad. Ninguno de los pacientes había recibido heparina antes del comienzo del cuadro clínico. Todos los casos correspondieron a individuos sin antecedentes trombóticos y el único factor predisponente a mencionar fue el empleo de anticonceptivos orales. El predominio femenino se explica por ser la vacuna más utilizada en el Reino Unido y Europa para el personal de salud que tiene un sesgo claro de mayor número de mujeres, como en la SAH. Los casos se produjeron luego de la primera inoculación.

El VITT precedido por definición por vacuna anti SARS-COV-2, recuerda a otras inmunotrombosis como el HIT precedido por heparina y al HIT autoinmune. El HIT clásico se define en su probabilidad diagnóstica por el índice 4T ideado por el Dr. Greinacher, primer autor de uno de los trabajos mencionados antes: Trombocitopenia más sospechosa cuando hay una caída mayor del 50% respecto de valores previos y número absoluto mayor de 20.000/ul; exposición a heparinas dentro del mes con

descenso plaquetario en menos de 24 hs hacia el día 5-10 del inicio de heparinización; trombosis o reacción cutánea o síntomas de hipersensibilidad luego de bolo EV de heparina, sin otras causas aparentes de trombocitopenia. Se han descrito⁽⁴⁾ variantes del HIT, como el retrasado: aquél que aparece después de 5 días de la última exposición a heparina, el persistente: el que deja trombocitopenia prolongada luego del episodio de HIT, el espontáneo: probablemente provocado por otros polianiones diferentes de la heparina -descrito en cirugías ortopédicas y en sepsis- y el severo, con activación del sistema de coagulación y microangiopatía. Esta última variante es la que predomina en el VITT.

Los diagnósticos diferenciales más importantes son 1) la trombocitopenia inmune post vacunación anti SARS-COV-2, sin trombosis y con la evolución y tratamiento similar a la de otras trombocitopenias inmunes secundarias. Esta complicación ha sido más descrita para vacunas de Pfizer y Moderna⁽⁵⁾ y 2) cualquier trombosis venosa o arterial que ocurra dentro del mes de haber recibido una vacunación contra COVID, situación bien posible especialmente en pacientes añosos con escasa movilidad todavía

más reducida por el confinamiento; obviamente en esos casos no es de esperar trombocitopenia. El primer paso, clave para el diagnóstico, es la anamnesis que revele que el o la paciente ha recibido vacuna con vector de adenovirus (fundamentalmente la de Astra Zeneca-Vaxzevria- pero hay casos también adjudicados a la de Johnson y Johnson) dentro del mes de inicio de los síntomas. El hallazgo de trombocitopenia refuerza la impresión diagnóstica que se confirma con la demostración de anticuerpos anti-PF4-polianion.

La mortalidad del VITT en estas pequeñas series iniciales oscila entre 35 y 60% de los casos.

Aspectos de laboratorio

Como se aprecia en la tabla 1, el descenso plaquetario puede ir de niveles severos menores a 10000/uL a valores apenas mayores a 100000/uL. Puede haber evidencias de consumo de fibrinógeno con cifras tan bajas como 30 mg/dL y DD dímeros tan elevados como 14200 ng/mL.

Casi el 100% de los pacientes con VITT tiene positividad en las pruebas de ELISA para el complejo PF4-heparina. Un breve recordatorio sobre el factor plaquetario 4: es una proteína tetramérica y fuertemente básica, intraplaquetaria, con función de quemoquina para monocitos y PMN, también llamada CXCL4, que circula cuando se activan las plaquetas y se libera el contenido de sus gránulos. Por su carga, desplaza a los GAG endoteliales y tiene fuerte afinidad por la heparina, especialmente la no fraccionada. En el HIT los complejos inmunes de PF4 y heparina son patogénicos a través de la activación de los receptores Fcγ IIa. Su determinación por ELISA requiere relaciones estequiométricas de ambos componentes, siendo la HNF que tiene más de 12 sacáridos más activa que las HBPM para unirse a dos monómeros de PF4. No todos estos anticuerpos son capaces de activar plaquetas, y entre los que pueden activarlas son factores limitantes la concentración del anticuerpo y la densidad de PF4 en la superficie plaquetaria. La demostración de liberación de serotonina C14 o de P-selectina por el anticuerpo confirma aún más el diagnóstico de HIT, pero la disponibilidad de estas determinaciones es mucho más escasa. Se considera positiva si hay más del 20% de liberación de serotonina C14 en presencia de concentraciones farmacológicas de HNF y si la liberación se inhibe en más del 50% al aumentar la

concentración de heparina o agregar un anticuerpo que bloquea los receptores Fcγ IIa. Un resultado negativo es el que muestra menos de 20% de liberación en todas las concentraciones de heparina.

Una determinación positiva por ELISA no significa necesariamente que el paciente tenga HIT y el pre-test con un índice alto de 4T ayuda a sospechar patogenicidad. La aparición de estos anticuerpos en pacientes no expuestos a heparina ha planteado la posibilidad de que el complejo de PF4 básico se realice con otros polianiones como polifosfatos bacterianos, ADN, ARN, aptámeros, lípido A bacteriano y condroitin-sulfato. Resulta interesante el paralelismo entre anticuerpos anti PF4 carga positiva/heparina carga negativa y anticuerpos anti β2 GPI carga positiva/fosfolípidos carga negativa.

En el VITT el complejo de PF4 no es con heparina y bajas o altas concentraciones de heparina no alteran la positividad, sí la aumenta el agregado de PF4⁽²⁾. En la figura 1 se muestran las uniones de PF4 con polianiones, el efecto de concentraciones diferentes de heparina y la mayor afinidad de HNF para unirse a PF4.

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

No hay evidencia de que el anticuerpo anti spike promovido por las vacunas de adenovirus reaccione en forma cruzada con PF4-polianiones⁽⁶⁾. La sospecha actual apunta a algún paso del procesamiento del adenovirus vector como el responsable de esta respuesta de un huésped genéticamente predispuesto. Un estudio observacional aún no publicado da una prevalencia de anticuerpos anti-PF-4/polianiones en el 1.2% de trabajadores de la salud en Noruega luego de vacunación. Ninguno de ellos tuvo trombocitopenia y los anticuerpos no tenían capacidad de activar plaquetas⁽⁷⁾. Esto apoya la similitud entre VITT y HIT según el esquema de Warkentin en el cual la base del ténpano de la enfermedad está dada por una población asintomática que tiene anticuerpos no patógenos, una fracción menor produce in vitro solamente ensayos positivos de activación plaquetaria, otra todavía más pequeña desarrolla sólo trombocitopenia y el vértice del ténpano son lo que tienen trombocitopenia y trombosis, como se aprecia en la figura 2.

Los pacientes con síndrome completo tienen plaquetas activadas por complejos ultralargos de PF4/polianion que activan vía FcγRIIIa produciendo

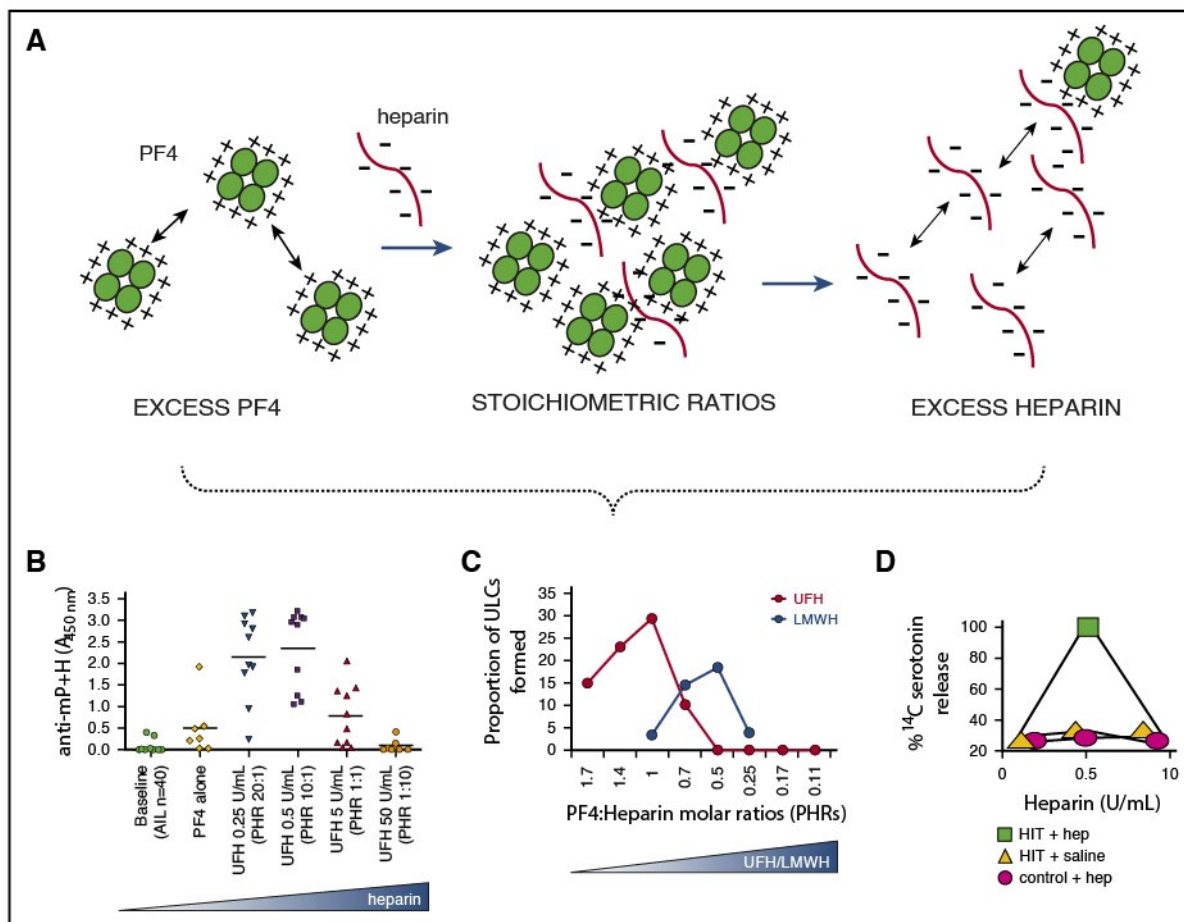


Figura 1. Tomada de Greinacher A et al. J Thromb Haemost 2017⁽⁴⁾

HIT and VITT similarities ?

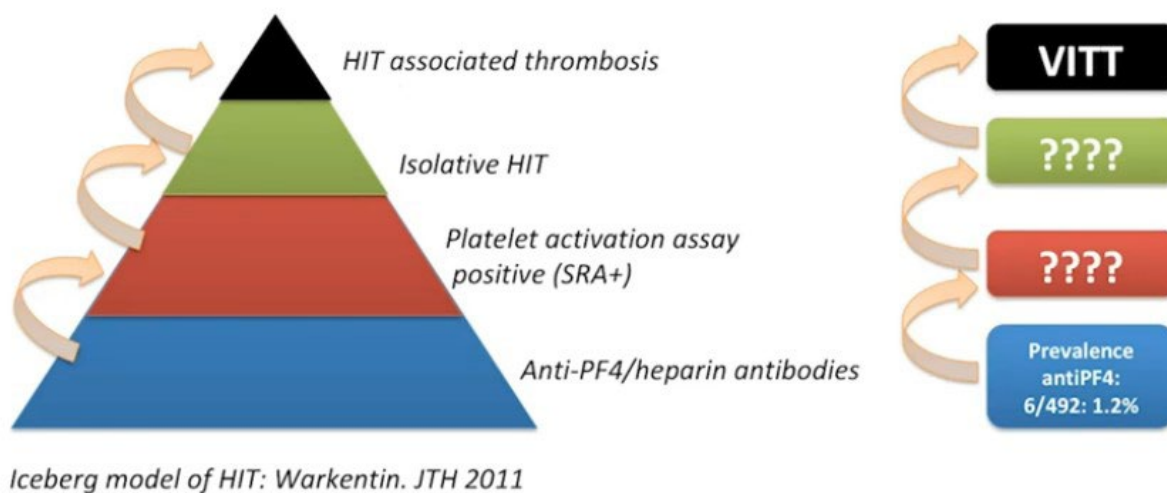


Figura 2. Tomado de Hausberg Sorvoll. JTH in press

liberación de más PF4, agregación plaquetaria, expresión de P-selectina y producción de micropartículas. El PF4 liberado se une a GAG endoteliales anulando su efecto trombotoprotector. El complejo Ac PF4/polianion actúa también en monocitos, endotelio y neutrófilos en los que genera expresión de factor tisular, liberación de micropartículas procoagulantes y netosis que aumenta la capacidad activadora del sistema de coagulación^(8,9).

Debe enfatizarse que tener el anticuerpo no es igual a padecer el síndrome, en forma similar a tener anticuerpos antifosfolípidos no es igual a tener síndrome antifosfolípido. En la población general y en individuos graves internados en cuidados intensivos, incluyendo afectados por COVID, estos anticuerpos se encuentran en porcentaje creciente como muestra la tabla 2.

La consecuencia práctica de este concepto es que medir recuentos plaquetarios o hacer ELISA para PF4-heparina en vacunados de adenovirus no tiene utilidad clínica, al igual que pedir un anticuerpo antifosfolípido sin un correlato clínico.

Frecuencia del síndrome VITT

La frecuencia con que se ha observado este síndrome depende de variables en el denominador de vacunados, por ejemplo en relación a la edad, se encuentra en un meta-análisis sobre datos de 10 países un riesgo promedio de 1 en 139.000 vacunados. Esta cifra descende en mayores de 65 años a 1 en 1.000.000 y en menores de 55 años oscila entre 1 en 20.000 y 1 en 60.000.

Es difícil precisar frecuencias, ya que la trombosis puede preceder al descenso de plaquetas, los pacientes pueden tener un fenómeno trombótico no relacionado pero coincidente con el antecedente de vacunación e incluso padecer COVID-19 de conocido riesgo trombótico a la semana de una primera dosis de vacuna, cuando aún no se generaron anticuerpos protectores y sufrir una trombosis por la noxa viral.

Diferentes frecuencias se señalan por ejemplo en Dinamarca: 1/25,000, Alemania: 1/55,000, Sri Lanka: 1/160,000 y Reino Unido: ~ 1/100,000.

En este último caso, hay 242 comunicaciones de VITT sobre 28.500.000 de dosis de vacuna Astra-Zeneca inoculadas.

En Estados Unidos se comunicaron 7 casos de VITT sobre 7 millones de dosis de vacuna de Johnson & Johnson inoculadas.

De modo que estamos frente a un síndrome aún bebé, raro en frecuencia, pero impredecible, iatrogénico y quizá con potencial de afectar más a gente joven y sana.

¿Cómo se compara este riesgo con los que sufrimos simplemente por el hecho de estar vivos?

La tabla 3 muestra los riesgos absolutos de condiciones posibles de ocurrir en la vida diaria comparados con el de morir por síndrome VITT.

Aspectos terapéuticos

Dada la similitud entre HIT y VITT, la terapéutica propuesta también es similar para ambas condiciones. Una vez más es muy importante la sospecha diagnóstica y preguntar en toda trombosis venosa de senos cerebrales o en otro sitio inusual como el sistema porta, si hay antecedente inmediato (hasta 4 semanas) de haber recibido vacuna anti-COVID 19 con especial énfasis en las de vectores de adenovirus. Enviar una muestra al laboratorio más próximo que realice ELISA para PF4/polianiones y, sin esperar resultados, iniciar a la dosis habitual para trombocitopenia inmune, corticoides, ya sea en bolo EV o por vía oral acompañado de gamma globulina EV. Como en otras inmuno trombosis se debe evitar en lo posible transfundir plaquetas por la posibilidad de aumentar el riesgo trombótico, si bien en ocasiones es imposible evitarlo. Tal es el caso de valores por debajo de 20.000 plaquetas/uL con hemorragias en sitios vitales o necesidad de colocar catéteres venosos centrales para plasmaféresis. Se debe anticoagular evitando HNF o

Tabla 2. Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y antiPF3-polianion en población general

	Población general	Pacientes en UCI no COVID	Pacientes en UCI con COVID
Ac anti FL	1-5.%(13)	32% (con neoplasias)(14)	29%(12)
APF-4 Ab	0.4%(15)	50% (cirugía cardíaca)(16) 42 % (pacientes consecutivos)	80% en 12 HIT(17) sospechados 2/3 SRA/HIPA neg

HBPM. En nuestro país esto implica un DOAC en dosis terapéuticas y requiere una depuración de creatinina de al menos 30 ml/min. Si la primera línea de tratamiento no produce elevación de plaquetas, la segunda línea sería plasmaféresis diaria como en púrpura trombocitopénica trombótica. De acuerdo a la ubicación de la trombosis podría asociarse trombolisis mecánica o inclusive farmacológica local, eventualmente con reposición de fibrinógeno en caso de descenso marcado⁽¹¹⁾. Es prometedora la observación de la rápida abolición de la activación plaquetaria a través de receptor FcγII con inhibidores de Bruton Tirosino-quinasa¹⁸.

A posteriori del período agudo se recomienda no aplicar segunda dosis de vacunas con vector de adenovirus. Dado el corto tiempo de evolución del VITT, no se conoce por cuánto tiempo son detectables los anticuerpos responsables y se han descrito recaídas además de trombocitopenia y dímeros DD elevados en forma persistente.

Aspectos epidemiológicos:

¿vacuna o riesgo de COVID? Usted elige

Todo agente terapéutico tiene efectos adversos. Las vacunas no son la excepción. Trombocitopenia post vacuna de rubeola se ve en una frecuencia de 1 en 40.000 inoculados. Esta misma frecuencia tiene la anafilaxia a anestésicos generales y drogas curariformes. Sin embargo no recuerdo en toda mi vida profesional haber tenido una inquietud de algún paciente a ese respecto. En cambio cada día de los últimos meses he recibido no menos de cinco consultas sobre contraindicaciones de estas vacunas para situaciones tan diversas y opuestas como trombocitopenia inmune previa, trombofilia (y hasta la desdichada mutación termolábil de MTHFR), trombosis previas, enfermedad de von Willebrand, anti-

coagulación por cualquier causa y toma diaria de aspirina. Es evidente la desinformación producida por exceso de información en gran parte de una prensa poco seria en busca de titulares catastróficos. El COVID 19 se va perdiendo de vista como enemigo y se reemplaza como blanco de temores por la principal arma para combatirlo: la vacunación, que ya ha salvado miles de vidas -aunque esto no se lea en los periódicos-. La actitud de distintos países tampoco ha sido de mucha ayuda, prohibiciones parciales para grupos etarios especiales o totales en países que no tienen alternativas inmediatas con otros tipos de vacunas, sólo contribuyen a la confusión sobre la verdadera envergadura del problema. La Agencia Europea de Medicamentos ha señalado que una relación causal de las trombosis con las vacunas no está probada pero es posible y que merece continuar analizándose, pero aseguran que el beneficio de tener vacunas contra COVID excede los riesgos aunque termine probándose la relación mencionada.

Espero que los números finales sean más demostrativos que todas las páginas anteriores y que haya valido la pena llegar hasta aquí para el lector interesado en el tema.

Conclusión

El flamante síndrome VITT debe ser divulgado en especial en la comunidad médica no hematológica que será la primera en recibir pacientes con las características clínicas propias del mismo y a los hematólogos nos corresponderá la confirmación del diagnóstico y las propuestas terapéuticas. La población general debe ser tranquilizada en función de la baja incidencia del mismo y confirmada en la necesidad de no desdeñar planes de vacunación que permitan terminar lo antes posible con el flagelo de la pandemia por SARS-COV-2.

¿Cuál es la posibilidad de padecer una trombosis venosa de senos cerebrales siendo parte de población general, de población con COVID-19 o con vacunas Anti-COVID 19?

Frecuencia de trombosis venosa de senos cerebrales		
Población general edad adulta	Población con COVID 19	Población con VITT
0.0003% (3/1,000,000)	0.02% (3/14,483)	0.000003% 100/28,500,000

Las cifras son claras: el evento adverso ocurre en muy escasa frecuencia en la población general y esa frecuencia es unas 4 veces mayor en los vacunados con vector de adenovirus, pero es 70 veces mayor en COVID-19 (el verdadero enemigo).

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios de parte de Bayer, Sanofi y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

- Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 V. N Engl J Med. 2021; 384:2124-2130.
- Greinacher A, Thiele Th, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021; 384:2092-2101.
- Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021; 384:2202-2211.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017; 15:2099-114.
- Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-COV-2 vaccination. Am J Hematol. 2021; 1-4.
- Greinacher A, Selleng K, Mayerle J et al. Anti -SARS-COV-2 Spike protein and Anti-Platelet Factor 4 Antibodies responses induced by COVID-19 Disease and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Research Square. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-404769/v1>
- Hausberg Sorvoll 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. JTH in press.
- Marchetti M, Zermatten MG, Bertaggia Calderara G et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review of New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2021,10, 683. <https://doi.org/10.3390/jcm10040683>.
- Gollomp K, Kim M, Johnston I et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. JCI Insight. 2018;3(18):e99445. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99445>.
- Chan BT, Bobos P, Odutayo A et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>.
- Scully M. VITT. ISTH Webinar 2021.
- Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. RMD Open. 2021; 7(2): e001580.
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A299-304.
- Vassallo J, Spector N, de Meis, E et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Apr-Jun; 26(2): 176-182.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017; 129(21): 2864-2872.
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018 ; 2(22): 3360-3392.
- Brodard, Kremer Hovinga JA, Fontana P et al. COVID-19 patients often show high- titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. J Thromb Haemost. 2021; 10.1111/jth.15262. doi: 10.1111/jth.15262.
- Goldman L, Duan R, Kragh Th, et al. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors block activation of the platelet Fc receptor CD32 (Fcγ RIIA): a new option in HIT?. Blood Adv 2019; 23: 4021-4033



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.