

Estrategias en prevención y manejo de trombocitopenia inducida por heparina

Strategies in prevention and prevention of heparine induced trombocytopenia

MARÍA NELLY NIÑO DE ARBOLEDA • BOGOTÁ, D.C.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un efecto adverso importante, una complicación inmune relativamente común, a menudo severa, asociada a una paradoja central: es inducida por la heparina usada como anticoagulante, y causa trombocitopenia cuyo mayor efecto clínico es producir aumento en riesgo de trombosis venosa y arterial.

La TIH es un problema inmune que causa trombocitopenia diferente a la púrpura trombocitopénica secundaria a drogas, en el cual se presenta típicamente una severa trombocitopenia y hemorragia mucocutánea, en cambio en la TIH se encuentra baja de plaquetas y a menudo trombosis fatal o no fatal, secundaria a activación de anticuerpos al complejo factor 4 plaquetario-heparina (F4P-heparina).

El tiempo de aparición de la trombocitopenia después de iniciada la heparina es variable y un promedio de 5 a 10 días es típico en pacientes que no hayan tenido exposición previa o que tengan una historia remota de uso a la heparina (más de 100 días); en pacientes con exposición reciente a heparina con niveles detectables de complejo F4P-heparina la caída en los recuentos puede caer en horas con cuadro de TIH con trombosis a menudo fatales.

La heparina debe ser suspendida inmediatamente ante la sospecha de TIH e iniciarse una alternativa anticoagulante, porque se ha demostrado que en los pacientes con TIH, aun sin trombosis, tienen entre 19 y 52% de riesgo para un nuevo evento trombótico si no se utiliza otro anticoagulante.

Antígenos que inducen trombocitopenia por heparina

Los antígenos en TIH se producen cuando la heparina interactúa con el F4P, una quemoquina que posee diversas actividades biológicas y conduce a la formación de grandes complejos multimoleculares con activación de anticuerpos, cuya presencia llega a cerca de 70% de los pacientes con cirugía cardíaca y uso de heparina, con TIH en 5% de los pacientes que continúan con heparina en el periodo postoperatorio.

Las pruebas corrientes para TIH son muy sensibles; sin embargo, uno de los problemas es su pobre especificidad diagnóstica, debido a la frecuente formación de anticuerpos F4P-heparina sin patogenicidad.

El acF4P-heparina es IgG y puede ser IgM también, produce aumento de los receptores IIa de la plaqueta, promueve agregación y liberación de los gránulos con generación de tromboxanos y estimulación de respuesta procoagulante plaquetaria.

Los pacientes con TIH desarrollan complicaciones trombóticas 30 veces más que la población general y el por qué no está claro; se ha demostrado que los anticuerpos son reactivos contra la superficie endotelial donde los glicosaminoglicanos se unen al F4P predisponiendo a lesión endotelial y trombosis. En algunos pacientes con TIH caen los niveles de proteína C, antitrombina III (AT III) y el cofactor de heparina sugiriendo una activación global del sistema de coagulación.

No se ha encontrado asociación entre TIH y malignidad o deficiencia incidental de AT III, proteína C o proteína S. La cirugía previa a TIH parece estar asociada con tromboembolismo venoso (TEV) y en pacientes con eventos cardíacos tienen significativo riesgo de desarrollar trombosis arterial.

Presentación clínica

El diagnóstico de TIH debe ser hecho por la clínica y resultados de laboratorio, se presenta en pacientes con condiciones médicas complicadas y se debe descartar otra causa de trombocitopenia como infección bacteriana, acción de otros medicamentos, enfermedad de la médula ósea. Las plaquetas se recuperan rápidamente después de suspendida la heparina.

El diagnóstico de TIH en pacientes que han sido sometidos recientemente a cirugía cardíaca es especialmente difícil, la prevalencia de anticuerpos dependientes de heparina es alta, de 25 a 50%, la trombocitopenia es común y reciben otras medicaciones que podrían causar baja de plaquetas. Estudios sugieren que en trombocitopenia inducida por heparina después de cirugía cardiopulmonar se presenta

Dra. María Nelly de Arboleda: Médico Universidad Javeriana. Especialista en Medicina Interna y Hematología. Bogotá, D.C.
Correspondencia: e-mail: mnarboleda@gmail.com – mnarboleda@hotmail.com
Recibido: 26/VI/07 Aceptado: 27/VII/07

un patrón bifásico de recuperación plaquetaria, similar al de otros pacientes quirúrgicos, en el cual la elevación posoperatoria en el recuento plaquetario es seguido por una nueva baja.

En TEV el uso de heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) es la terapia indicada, seguida de anticoagulantes orales para mantenimiento y son pacientes en riesgo de presentar TIH; por lo que debemos estar vigilantes para diagnosticar y reconocer este problema si las plaquetas bajan en 50% del recuento base o si aparece un nuevo episodio de trombosis durante el tratamiento. Begelman y cols en el año 2005 describieron 145 pacientes que desarrollaron TIH como complicación de terapia con HNF para trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La HNF produce ocho a diez veces más TIH que la HBPM.

Una presentación rara de TIH incluye lesiones en piel y en los sitios de aplicación o reacción sistémica aguda después del bolo de la heparina.

Factores de riesgo en TIH

En un estudio retrospectivo con 408 pacientes con sospecha clínica o comprobación de laboratorio, Greinacher y col analizaron los factores de riesgo de desarrollar TIH asociada a trombosis. Se observó predominio de trombosis venosa de 2.4 a 1, en 40% con tromboembolismo pulmonar (TEP). En el subgrupo de posoperatorio cardiovascular se encontró predominio de trombosis arterial 1:8.5 [accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM)]. En 59.8% las manifestaciones trombóticas se documentaron en 26.3% de los pacientes que presentaron disminución de plaquetas (50%) y en 33.5% de pacientes antes de la trombocitopenia. El factor más importante en este estudio fue cirugía ortopédica y trauma.

El riesgo de TIH con HBPM, fue de 0.2% comparado con 2.6% para HNF en un metaanálisis publicado en 2005 por Martel N, Wells P en donde concluyen que el riesgo de TIH es considerablemente más común con HNF que con HBPM. Fondaparinux, un pentasacárido relativamente nuevo, tiene aún menos riesgo de TIH. La mayoría de estudios habían sido hechos en pacientes de cirugía ortopédica. En pacientes médicos no fue conclusivo debido al bajo número de estudios elegibles para el metaanálisis; sin embargo, Harenberg y cols, en 1.500 pacientes médicos encontraron que en el grupo de HBPM no hubo ningún caso de disminución de plaquetas $80.000/\text{mm}^3$ y con HNF hubo cuatro casos (0.6%). Samama MM y Leizorovic A, en dos estudios aleatorizados controlados con placebos y HBPM, encontraron trombocitopenia leve en 0.5% de pacientes y ninguno con TIH. En resumen, en pacientes médicos con profilaxis de HBPM o HNF no hay datos de riesgo de TIH, pero éste pareciera ser muy bajo con ambas drogas (Figura 1).

La cirugía cardíaca es un alto riesgo de TIH dado el alto uso de HNF explicando por qué 25 a 50% de los pacientes desarrollan anticuerpos dependientes de heparina durante

los primeros cinco a diez días de posoperatorio (Bauer 1997, Warkentin 2000, Francis y cols en 2003, entre otros). El riesgo de TIH es bajo en pacientes con HBPM, 0.46% comparado con 1.1% con HNF. En la práctica, un patrón bifásico en recuento de plaquetas o menos frecuente, una trombocitopenia que no se recupere en el sexto día posoperatorio, requiere un diagnóstico más específico para TIH con pruebas de ELISA para anticuerpos y reemplazo de heparina por otro antitrombótico.

Diagnóstico de laboratorio

Ante la sospecha de TIH, está indicado el estudio de anticuerpos por la heparina con pruebas serológicas, funcionales o ambas. Las pruebas pueden detectar anticuerpos circulantes IgG, IgM, IgA; son altamente sensibles (97%), su especificidad es (74 a 86%) limitada porque pueden detectar también ac F4P-heparina en pacientes sin TIH. El valor predictivo positivo puede ser bajo entre 10 y 93%, pero el valor predictivo negativo es de 95%. Otros antígenos como NAP-2 (péptido-2 activador de neutrófilo) o IL-8 han sido encontrados en TIH.

La medición de la liberación de serotonina-C de plaqueta activada, una prueba funcional, es altamente sensible, de 88 a 100% y especificidad de 89 a 100%, infortunadamente, su uso aún es limitado.

Una prueba serológica para ac F4P-heparina es recomendada en pacientes con sospecha clínica de TIH intermedia o alta, porque en estos pacientes un resultado negativo tiene un valor predictivo alto y sugiere un diagnóstico alternativo.

Manejo de TIH

El tratamiento es anticoagulación con inhibidores directos de trombina o heparinoides. Actualmente se dispone de tres inhibidores: lepirudina, argatroban y bivalirudina; poseen vida media corta, no requieren de antitrombina y no tienen actividad cruzada con heparina.

Lepirudina es un análogo recombinante de la hirudina, aprobada para manejo de TIH en dosis de 0.4 mg/kg en bolo IV, seguido de 0.15 mg/kg/h en infusión continua; sin embargo, esta dosis se considera alta aún en pacientes con función renal compensada; en UCI se recomienda disminuir a dosis muy bajas de 0.005-0.01 mg/kg/h, si hay compromiso renal y dosis de 0.05-0.1 mg/kg/h si la función renal es normal, omitiendo en ambos casos el bolo inicial, a menos que haya trombosis fulminante. Ha sido evaluada en tres estudios prospectivos observacionales con 403 pacientes y 120 controles históricos, encontrando disminución en mortalidad, amputación y trombosis a los 35 días en los pacientes tratados con lepirudina comparados con los controles de 20.3 a 43%, $P < 0.001$. La hemorragia fue significativamente más elevada con lepirudina y causa de muerte en 1.2% de los pacientes tratados. Se han descrito anticuerpos y ha sido informada anafilaxia fatal en pacientes después de sensibilización a lepirudina por lo cual se recomienda no usar en más de una ocasión.

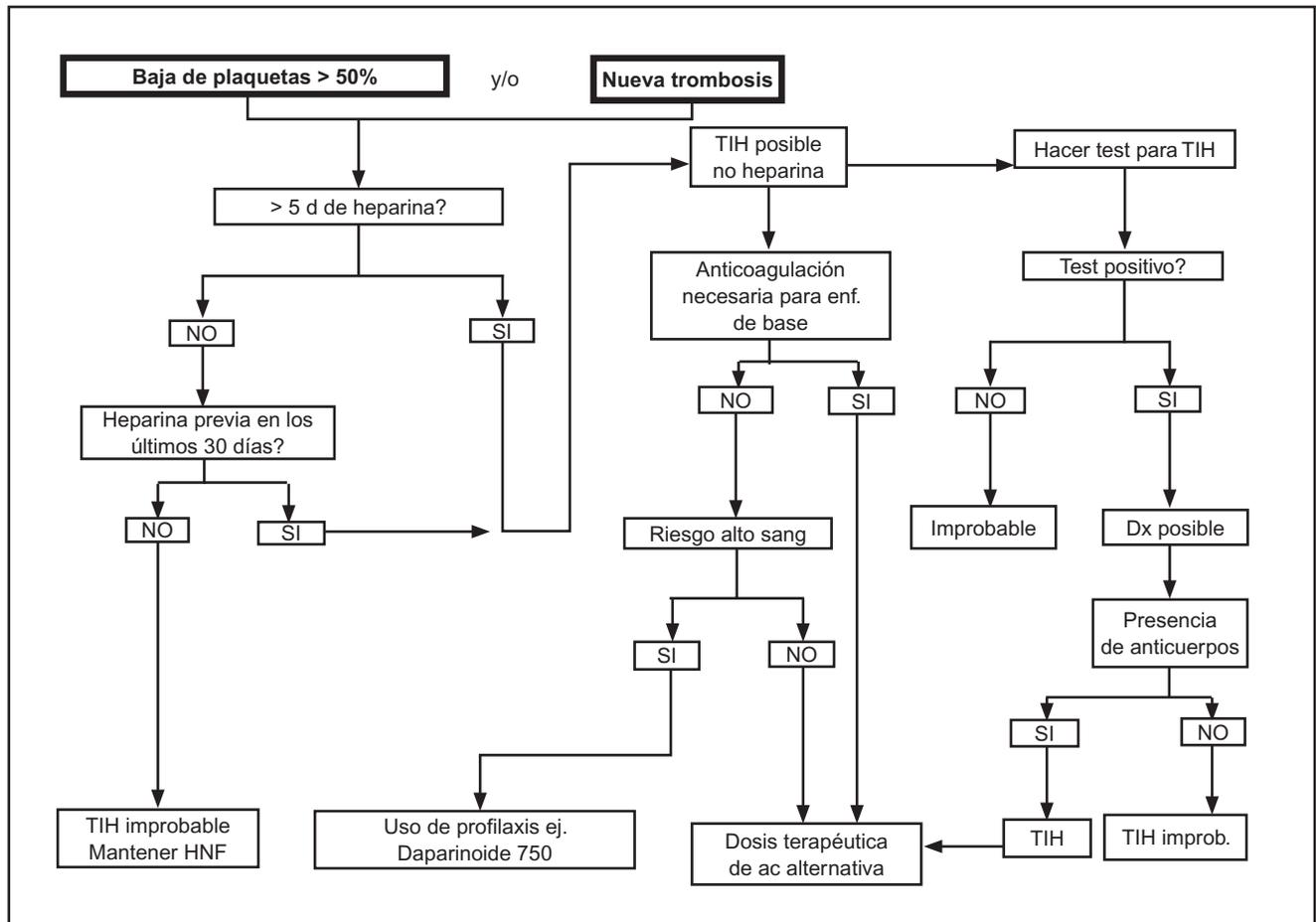


Figura 1. Flujograma para diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina. (Referencia 1).

El argatroban es un compuesto pequeño, sintético, que se une reversiblemente al sitio catalítico de la trombina, es eliminado por el hígado y se recomienda en dosis de 0.5-1 mcg/kg/min con monitoreo de PTT (1.5-3 inicial). Ha sido investigado en dos estudios multicéntricos prospectivos con 722 pacientes con TIH, siendo más efectivo en reducir muerte, amputación y trombosis en 34% comparado con 43% entre los controles. El beneficio principal parece ser la reducción de las complicaciones trombóticas nuevas.

La bivalirudina es otro inhibidor sintético de la trombina que ha sido aprobado para intervención percutánea coronaria

en pacientes con alto riesgo de TIH y está siendo investigada en cirugía cardíaca. Se elimina por riñón y se usa dosis de 0.03-0.05 mg/k/h con monitoreo de PTT a dos veces el nivel inicial. La bivalirudina es degradada por la trombina y el riesgo de acumulación es menor que con otras drogas, en pacientes con disfunción multiorgánica.

Ante la sospecha clínica intermedia o alta de TIH se debe suspender toda la administración de heparina, aún las soluciones heparinizadas para mantener líneas intravenosas y se debe iniciar una alternativa anticoagulante. Basados en informes con casos favorables, se podría usar fondaparinux,

Tabla 1. Sistema de puntaje pretest para TIH de las 4 Ts: alto 6-8 puntos, intermedio 4-5 y bajo <3. Warkentin y Heddle.

4Ts	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Disminución > 50% o variación > 20.000x m ³	Disminución 30-50% o variación de 10-19.000	Disminución < 30% o variación < 10.000 pl
Tiempo de disminución recuento de plaquetas	Entre 5 a 10 días exp	>10 días o <1 día exposición antes 1-3 m	< 4 d sin exposición reciente
Trombosis	Nueva, confirmada. Necrosis de piel HNF	Recurrente/progresiva sin lesiones de piel	No
Trombocitopenia por otras causas	No aparente	Posible	Definida

pentasacárido sintético, en dosis profilácticas, ya que no se ha demostrado reactividad cruzada con acF4P-heparina.

Se recomienda advertir claramente la contraindicación del uso de heparina en la historia clínica y un aviso marcado como "TIH- no dar heparina". Es recomendado hacer ultrasonido de miembros inferiores en pacientes de UCI para investigar TVP en todos los pacientes con TIH. No se debe hacer transfusión de plaquetas en pacientes con trombocitopenia sin sangrado, con sospecha clínica de TIH.

Cuando la sospecha clínica es baja, la decisión de suspender la heparina depende de las condiciones del paciente y en probabilidad intermedia (puntaje <6, Tabla 1), se puede usar daparinoídes en dosis profilácticas: 750 U s.c. dos o tres veces al día, mientras se aclara el diagnóstico con anticuerpos a F4P-heparina, mientras no exista de nuevo una trombosis aguda. El daparinoíde es una mezcla de heparan sulfato y dermatan sulfato, cataliza la trombina mediante inhibición de factor Xa, está aprobado en varios sitios para profilaxis de TIH lo cual reduce riesgos de problemas medicolegales y la hemorragia es comparable al riesgo de HBPM. Se inicia con dosis de 2.250 U en bolo IV seguido de 400 U/h por cuatro horas; 300 U/h por otras cuatro horas con dosis de mantenimiento de 150 a 200 U/h.

La terapia de TIH con inhibidores directos de trombina se debe hacer hasta recuperar el recuento de plaquetas e iniciar anticoagulación oral con warfarina por tres a seis meses después de TIH en dosis bajas. Se debe incluir dentro de la historia clínica la documentación de TIH y se debe evitar en el futuro la exposición a heparina.

Las pruebas de anticuerpos pueden estar positivas sin eventos clínicos. Es interesante que algunos de estos pacientes recibiendo HBPM fueron informados con resultados positivos después de cirugía, sin clínica sugestiva de TIH en diferentes series, siendo consistente el criterio de menor presentación de TIH con HBPM. La seroconversión sola no es diagnóstica de TIH por lo cual en la práctica clínica es crucial la interpretación de los resultados de acuerdo con la magnitud y tiempo de presentación de la trombocitopenia y nueva trombosis.

La cirugía cardíaca es una situación clínica para TIH, pero puede ser responsable también de trombocitopenia transitoria favorecida por hemodilución y/o activación plaquetaria por el circuito extracorpóreo o postransfusión, con recuentos plaquetarios bajos y sangrado que se recuperan rápidamente; debe tenerse en cuenta la posibilidad de TIH poscirugía cardíaca, con cuadro clínico de trombocitopenia

entre 5-10 días posoperatorio y anticuerpos positivos con alto valor predictivo sin recuperación rápida ni sangrado. Mattson y Smythe informaron que la incidencia de TIH fue de 0.2% en una serie de casos, posiblemente por el corto tiempo de uso de heparina; aproximadamente la mitad de TIH fueron en población de cirugía cardiovascular.

Es importante el tiempo de exposición a la heparina y la incidencia es baja si la exposición a heparina es inferior a cinco días, siendo considerablemente más común con HNF que con uso de heparinas de bajo peso molecular.

Bibliografía

1. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1165-76.
2. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 809-17.
3. Begelman SM, Hursting MJ, Aghababian RV, McCollum D. Heparin-induced thrombocytopenia from venous thromboembolism treatment. *J Intern Med* 2005; **258**: 563-72.
4. Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fuscuardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 2005; **128**: 837-41.
5. Warkentin TE, Sheppard JA. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev* 2006; **20**: 259-72.
6. Warkentin TE, Eikelboom JW. Who is (still) getting HIT?. *Chest* 2007; **131**: 1620-2.
7. Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997; **56**: 12-6.
8. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 1666-73.
9. Greinacher A, Farner 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**: 132-5.
10. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* 2007; **131**: 1644-9.
11. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; **106**: 2710-5.
12. Lewis BE, Wallis DE, Hursting MJ, Levine RL, Leya F. Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2006; **129**: 1407-16.
13. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1849-56.
14. Bartholomew JR, Hursting MJ. Transitioning from argatroban to warfarin in heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of outcomes in patients with elevated INR. *J Thromb Thrombolysis* 2005; **19**: 183-8.
15. Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; **1**: 450-6.