

Trombocitopenia y trombosis inducida por heparina

Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis

Dra. Rosario Ruiz Domínguez¹; Dr. Alberto Andrade Anagua¹

¹Hospital Obrero No. 1. Caja Nacional de Salud. La Paz, Bolivia.

RESUMEN

Se determinó la relación entre trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y el desarrollo de eventos tromboembólicos en pacientes internados en el Hospital Obrero No. 1 de La Paz, Bolivia. Se hizo un estudio de corte, longitudinal y prospectivo, con seguimiento, a 258 pacientes internados en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía Cardiovascular del Hospital Obrero No. 1 de la Caja Nacional de Salud. La frecuencia de presentación de TIH fue del 8,5 %, con una media de presentación a los 8 días, sin que se encontrara asociación estadísticamente significativa entre TIH y complicaciones tromboembólicas ($p < 0,05$).

Palabras clave: heparina, trombocitopenia inducida por heparina, trombosis, anticuerpos anti factor plaquetario 4.

ABSTRACT

To determine the relation between heparin-induced thrombocytopenia (HIT) as well as the development of thromboembolism events in patients admitted in Hospital Obrero No. 1, La Paz, Bolivia. A cross-sectional and prospective study was conducted with follow-up in 258 patients admitted in Internal Medicine and Cardiovascular Surgery departments of No. 1 Worker Hospital of Health National Fund. The HIT frequency of presentation was of 8.5 % with a mean of presentation at 8 days without statistically significant association between HIT and the thromboembolism complications ($p < 0.05$).

Key words: Heparin, heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis, thrombosis, 4-antiplatelet factor antibodies.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la heparina es un agente anticoagulante ampliamente usado y efectivo, identificado por *Mc Lean* en 1916, no fue hasta 1930 cuando empezó a ser utilizada como agente antitrombótico. En 1941, *Copley* y *Robb* observaron trombocitopenia en perros tratados con heparina. Siete años después, *Fidlar* observó este cuadro en humanos. En 1958, *Weissman* y *Tobin* describieron el fenómeno de trombosis en 10 pacientes tratados con heparina y lo denominaron "síndrome del coágulo blanco", debido a que los fragmentos embólicos estaban compuestos por plaquetas y fibrina. En 1992 se identificaron anticuerpos asociados con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) específicos contra complejos de factor plaquetario 4 (FP4)/heparina, principal blanco antigénico. (*Arya R, Lubenow N, Martínez Brotonws F, Arranz JM. Actualización sobre trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Reunión Organizada por PHARMION SL. Valencia, marzo 2003*).¹

La trombocitopenia severa (reducción del recuento plaquetario mayor que el 50 % del recuento inicial o menor de $50 \times 10^9/L$) y trombosis secundaria, pueden ser consecuencia del tratamiento con dosis de heparina profilácticas o terapéuticas. Esta complicación es menos frecuente con el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en comparación con la heparina no fraccionada (HNF) y suelen presentarse entre el quinto y décimo días del inicio de su administración, aunque pueden ser de inicio precoz si ha existido un contacto previo con el medicamento.²⁻⁶

Existen 2 formas clínicas de TIH: la tipo I o no inmune, generalmente benigna y reversible; y la tipo II o mediada por anticuerpos, que ocasiona trombocitopenias marcadas y alto riesgo de trombosis.^{2,6-8}

Esta investigación se realizó con el objetivo de determinar la relación entre TIH y complicaciones tromboembólicas, establecer criterios diagnósticos de TIH y sus características en pacientes internados en el Hospital Obrero No. 1 de la Caja Nacional de Salud en La Paz, Bolivia.

MÉTODOS

Pacientes

El estudio se realizó en 258 pacientes referidos a los Departamentos de Medicina Interna y de Cirugía Cardiovascular del Hospital Obrero No. 1 de la Caja Nacional de Salud de La Paz, Bolivia (error muestral máximo del 5 % y nivel de confianza de 95).

Criterios de inclusión

Pacientes ingresados en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía Cardiovascular con diferentes diagnósticos, que recibieron dosis profilácticas (10 000 U/d) o terapéuticas (20 000 a 30 000 U/d) de heparina no fraccionada, por vía subcutánea o endovenosa.

Criterios de exclusión

Pacientes con trombocitopenia previa a la administración de heparina, con trombocitopenia secundaria a otras enfermedades, con trombocitopenias medicamentosas no producidas por la heparina, politransfundidos y pacientes con sepsis grave o *shock* séptico.

De acuerdo con los criterios mencionados, se excluyeron del estudio 5 pacientes con sepsis grave o *shock* séptico, 7 con síndromes leucemoides, 2 con síndromes mielodisplásicos, 2 con hipoplasia medular, 2 con trombocitopenias medicamentosas, y 7 con púrpura trombocitopénica idiopática.

Mediciones de laboratorio

Se realizaron recuentos plaquetarios con la técnica estándar, las muestras sanguíneas obtenidas se mezclaron con oxalato de amonio al 1 %, las 2 piezas de la cámara del hematocitómetro llenas se colocaron en una placa de Petri que contenía un algodón o un papel de filtro humedecidos, se cubrió la placa y se dejó en reposo durante 10 a 15 minutos, para luego colocar la cámara en un microscopio; el valor de plaquetas obtenido se multiplicó por 2 000. Estos recuentos se realizaron al ingreso, a los 5, 8 y 12 días de iniciado el tratamiento con heparina no fraccionada.⁹

Todos los pacientes fueron evaluados según la puntuación diagnóstica de TIH ([tabla](#)). A aquellos que presentaron TIH de acuerdo con la puntuación obtenida,⁴ se les efectuó seguimiento clínico y de laboratorio, con el objetivo de identificar complicaciones tromboembólicas; de evidenciarse, se documentaron con ecocardiografías *Doppler* en caso de trombosis venosas y tromboembolismo pulmonar y con rayos X, electrocardiogramas y gammagrafía pulmonar en caso de tromboembolismo pulmonar.

Tabla. Puntuación diagnóstica de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Criterios	Puntuación
1. Reducción plaquetaria >50 % del recuento inicial	+2
2. Trombocitopenia > 5 días de exposición a heparina	+2
3. Trombocitopenia > 4 días de exposición a heparina	+2
4. Normalización del recuento plaquetario a los 10 días del cese de heparina	+2
5. Complicaciones tromboembólicas durante tratamiento con heparina	+2
6. Reducción plaquetaria 30-50 % del recuento inicial	+1
7. Reacción inflamatoria en el sitio de inyección	+1

Una puntuación total de 3 es considerada como TIH "poco probable"; 4 a 5 indican TIH "probable"; 6 o más indican TIH "muy probable o definitiva".

Las muestras sanguíneas de los pacientes con TIH muy probable⁴ fueron procesadas para la realización de inmunoensayo y determinación de complejos FP4/heparina; para ello se incubó el suero de cada paciente en placas de ELISA sensibilizadas con el antígeno peroxidasa, el que, al unirse con el determinante antigénico, revela la presencia de peróxido de hidrógeno. La intensidad del color de las reacciones fue directamente proporcional a la concentración de anticuerpos anti FP4/heparina.^{8,10,11}

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se procesaron con paquetes estadísticos Epiinfo 2000 y Stats. Los resultados obtenidos se correlacionaron con tablas de contingencia 2 × 2 y se evaluaron con la prueba del Chi cuadrado.

RESULTADOS

Se realizó el seguimiento de 258 pacientes: 142 mujeres (55 %) con rango de edades de 30 a 87 años (media 64,6 años) y 116 varones (45 %) con rango de edades de 18 a 36 años (media 66,5 años), de los que se excluyeron según criterios, 25 pacientes (9,7 %).

El diagnóstico clínico de TIH según la puntuación establecida fue poco probable en 8 pacientes (3,4 %), probable en 12 (5,2 %) y muy probable en 10 (4,3 %).

El 12,8 % de los pacientes tratados con heparina no fraccionada desarrollaron TIH, con una moda de 5 días y media de presentación a los 8 días de iniciado el tratamiento con heparina no fraccionada.

Los pacientes con TIH no tuvieron relación estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones tromboembólicas (Chi cuadrado 0,15, $p < 0,05$).

Las trombocitopenias severas tuvieron una relación estadísticamente significativa con la aparición de complicaciones tromboembólicas (Chi cuadrado 11,6, $p < 0,01$).

Los pacientes con TIH tipo II, en los que se determinaron anticuerpos anti FP4/heparina (4 pacientes), tuvieron relación estadísticamente significativa con complicaciones tromboembólicas; 1 paciente con tromboembolismo pulmonar y 3 pacientes con trombosis venosa profunda (Chi cuadrado 94,5, $p < 0,01$).

DISCUSIÓN

La heparina es un polisacárido cuyo peso molecular oscila entre 3 000 y 30 000 Da; se clasifica según su peso molecular en 3 tipos: la de bajo peso molecular (HBPM), la de alto peso molecular o no fraccionada (HNF), y la llamada miniheparina.^{1,2,5} En el estudio se realizó seguimiento exclusivo a pacientes que utilizaron HNF, en los que teóricamente la TIH sería más frecuente.^{2,3,6,10} Las trombocitopenias severas y las complicaciones tromboembólicas pueden ser consecuencia de la administración de heparina por vía subcutánea o endovenosa, en dosis profilácticas o terapéuticas, generalmente entre el quinto y décimo día de iniciado el tratamiento,^{2,3,5} aunque se menciona que el inicio podría ser más temprano si ha existido contacto previo con heparina en los últimos 100 días; se han comunicado casos a las 10,5 horas de exposición al fármaco.^{6,12-14}

Se han propuesto diferentes mecanismos que favorecen la trombocitopenia, ya sea activando plaquetas o formando complejos inmunes en la superficie plaquetaria. Los anticuerpos implicados son IgG y con menor frecuencia IgM e IgA, que estimulan la activación plaquetaria en presencia de heparina u otros oligosacáridos polisulfatados, lo que sugiere una relación con la estructura molecular, ya que la heparina desulfatada no induce respuesta inmune ni activación plaquetaria.² La activación plaquetaria es mediada por interacción del receptor FC de la IgG con el receptor plaquetario FcγIIa en la superficie de las plaquetas, lo que lleva a la activación, agregación y secreción plaquetaria, generación de tromboxano A2 y formación de micropartículas con actividad procoagulante.^{2-4,11,15,16}

El complejo heparina/FP4-IgG activa las células endoteliales y causa un aumento en la producción de factor tisular, que activa la vía extrínseca de la coagulación con el consiguiente aumento de la producción de trombina. Posteriormente ocurre la destrucción de los agregados plaquetarios por el sistema retículoendotelial, que es la causa de la trombocitopenia.^{2-4,10,16}

Todos estos eventos explicarían la aparición de TIH en cualquiera de sus 2 formas: la tipo I (no inmune) que se presenta entre el 10 y 20 % de los pacientes durante los primeros 4 días de terapia con heparina y es en cierta manera una forma benigna, secundaria a la interacción directa entre la heparina y las plaquetas circulantes. El recuento plaquetario rara vez disminuye a menos de $50 \times 10^9/L$, habitualmente no genera secuelas como sangrado o trombosis. La tipo II (mediada por anticuerpos) se presenta entre el 3 y 30 % de los pacientes a los 5 a 14 días de la administración de heparina, aunque puede ocurrir inmediatamente en pacientes expuestos al medicamento durante los 3 meses previos. Ocasiona trombocitopenias severas y un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas; es secundaria a una respuesta inmunológica mediada por anticuerpos. Puede presentarse clínicamente con ausencia de trombocitopenia y trombosis, trombocitopenia sin trombosis o trombosis con o sin trombocitopenia.^{2,3,10-12}

En el estudio se investigó la frecuencia de trombocitopenias y complicaciones tromboembólicas en pacientes tratados con heparina sódica (HNF). Las TIH se clasificaron según la puntuación diagnóstica de TIH⁴ y se encontró asociación

estadísticamente significativa entre TIH tipo II y complicaciones tromboembólicas. La mayoría de las trombocitopenias que se presentaron fueron del tipo I.

La identificación de anticuerpos anti FP4/heparina fue confirmatoria y complementó el diagnóstico clínico de TIH de acuerdo con la puntuación diagnóstica de TIH. El sesgo del estudio fue el seguimiento preferente que se dio a los pacientes diagnosticados de trombocitopenia muy probable.⁴

El tratamiento de la TIH se inicia en relación con la sospecha clínica, sin esperar la confirmación del laboratorio. Debe suspenderse toda administración de heparina e iniciar tratamiento con un anticoagulante alternativo de acción rápida que inhiba la trombina y reduzca su formación. La anticoagulación con warfarina induce una deficiencia adquirida de la proteína C, por lo que su utilización puede exacerbar el estado protrombótico de la TIH-II, y debería evitarse hasta tener recuentos plaquetarios superiores a $50 \times 10^9/L$ y una resolución clara del cuadro. Las transfusiones de plaquetas también están contraindicadas, pues pueden favorecer la trombosis y empeorar el cuadro clínico.^{3,5,7}

Existe una serie de agentes alternativos a la heparina para ser utilizados en pacientes en los que se sospeche TIH, entre estos se encuentran los inhibidores directos de la trombina, como el lepirudin y argatroban; en otra categoría está un heparinoide de bajo peso molecular como el danaparoides y otros en fase de investigación.^{2,7,17} Cada uno de estos agentes tienen características particulares, ventajas y desventajas, que los hacen más o menos indicados para un determinado tipo de paciente. Sin embargo, es importante saber que ninguno de estos posee un antídoto que sea capaz de revertir su efecto.

Es importante recalcar la importancia de la TIH como reacción farmacológica adversa, entidad poco frecuente, muchas veces subdiagnosticada y difícil de tratar, ya que aún no existe un anticoagulante alternativo aprobado. Todo ello enfatiza la importancia del diagnóstico de sospecha y el tratamiento precoz de este síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Núñez Quintana A, Carmenaty Campo N, Matos García PR, Rodríguez Arias OD, de Dios Lorente JA. Trombocitopenia inducida por heparina. MEDISAN 2001;5(2):38-45.
2. Rice L, Nguyen PH, Vann AR. Preventing complications in heparin induced thrombocytopenia. Postgraduate Medicine 2002;112(3):85-90.
3. Aster RH. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 1995;332(20):1374-6.
4. Alberio L, Kimmerle S, Bauman A, Mansouri Taleghani B, Demarmels Biasiutti F. Detección rápida de anticuerpos anti factor 4 plaquetario en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina. Am J Med 2003;114:528-35.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2001;334:1286-93.
6. Arepally GM, Ortel TL. Heparin induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006;355:809-17.

7. Hansen KA, Kuppe H, Hetzer R, Crystal GJ, Lufft M. Recombinant hirudin as an alternative for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin induced thrombocytopenia tipe II: al year experience in 57 patients. J Cardiothorac Vasc Anesth-Analg 2001; 93:28-31.
8. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia diagnosis and management. Circulation 2004; 110:e454-e458.
9. Langdell LD. Coagulación y hemostasia. Recuento de plaquetas. Diagnóstico Clínico por el Laboratorio. 6 ed. Barcelona: Salvat; 1979. p. 453.
10. Longhi F, Laks D, Kalil N. Trombocitopenia inducida por heparina. Rev Bras Hematol Hemoter 200;23:93-9.
11. Contreras CNA, Robles-Landa LPA. Trombocitopenia inducida por heparina. Med Sur 2004; 11:99-108.
12. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Chest 2005;127(Suppl 2):35S-45S.
13. Hernández I, Viecos S. Trombocitopenia inducida por heparina. Rev Colomb Anestesiol 2000;28:333-42.
14. Liu H, Fleming NW, Moore PG. Anticoagulation for patients with heparin induced thrombocytopenia using recombinant hirudin during cardiopulmonary bypass. J Clin Anesth 2002; 14:452-5.
15. Muxi P, Vignolo W, Otero AM, Prego A, Bagattini J. Trombocitopenia inducida por heparina: Discusión de caso clínico. Arch Med Interna (Montevideo) 2001;23:47-50.
16. Saad RA, Arepally GM, Urtel TL. Heparin induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006; 355:2598-9.
17. Despotis GJ, Hogue CW, Saleem R, Bigham M, Skubas N. The relationship between hirudin an activated clotting time: Implications for patients with heparin induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. Anesth Analg 2001;93:28-31.

Recibido: 6 de noviembre de 2009.

Aprobado: 27 de noviembre de 2009.

Dra. *Rosario Ruiz Domínguez*. Clínica PROSALUD, Miraflores, Av. Busch, Pasaje Busch No. 17. La Paz, Bolivia. Telf. 221 9724, 725 57017. E-mail: romarudo@yahoo.es

