

Apixaban como opción terapéutica en el paciente nefrópata con trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Guillermo Delgado-García^{1*}, Roberto Monreal-Robles¹, Daniel Gallegos-Arguijo¹ y Javier Marfil-Rivera²

¹Departamento de Medicina Interna; ²Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

Resumen

La TIH es una enfermedad protrombótica mediada por anticuerpos que reconocen los complejos de factor plaquetario 4 (FP4)/heparina. Este padecimiento tiene aún mayor relevancia en los pacientes sometidos a hemodiálisis, puesto que están expuestos a heparina durante cada sesión. El abordaje diagnóstico y terapéutico es especialmente complicado en esta población. Se reporta el caso de una mujer con enfermedad renal crónica (ERC) y una probabilidad pretest alta para TIH que se trató de manera aguda con apixaban, un inhibidor del factor Xa.

PALABRAS CLAVE: Apixaban. Enfermedad renal crónica. Trombocitopenia/inducida químicamente. Trombocitopenia/terapia. Heparina/efectos adversos. Anticoagulantes/uso terapéutico.

Abstract

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a prothrombotic condition caused by antibodies against the heparin-PF4 complex. This disorder is even more problematic in patients undergoing hemodialysis since they are repeatedly exposed to heparin. The diagnostic and therapeutic approach is particularly challenging in this population. We report the case of a woman with chronic kidney disease and a high pretest probability for heparin-induced thrombocytopenia who was acutely treated with apixaban, an oral selective factor Xa inhibitor. (Gac Med Mex. 2015;151:798-801)

Corresponding author: Guillermo Delgado García, grdelgadog@gmail.com

KEY WORDS: Apixaban. Chronic kidney disease. Thrombocytopenia/chemically induced. Thrombocytopenia/therapy. Heparin/adverse effects. Anticoagulants/therapeutic use. Deep venous thrombosis..

Introducción

La TIH es un síndrome clinicopatológico, de características protrombóticas, mediado por anticuerpos que reconocen los complejos de FP4/heparina^{1,2}. Este

padecimiento es especialmente relevante en los pacientes sometidos a hemodiálisis, puesto que están expuestos a heparina no fraccionada (HNF) de manera repetida. En esta población el abordaje diagnóstico presenta diversos inconvenientes, puesto que hasta en el 17.4% de esos pacientes pueden encontrarse

Correspondencia:

Guillermo Delgado García*
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Madero y Gonzalitos, s/n
Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
E-mail: grdelgadog@gmail.com

Fuentes de financiamiento: Ninguna.

Conflicto de intereses: El medicamento utilizado en el tratamiento de esta paciente se obtuvo como una muestra médica gratuita a través de Pfizer. Este fármaco no es el único nuevo anticoagulante oral (NACO) utilizado en nuestro hospital.

Fecha de recepción: 16-09-2014

Fecha de aceptación: 28-10-2014

anticuerpos contra el complejo FP4/heparina, sin que esto conlleve manifestaciones clínicas. Además de su limitada disponibilidad (sólo se realizan en pocos laboratorios de referencia), los estudios funcionales también pueden resultar positivos en una pequeña fracción (3.7%) de estos pacientes. Por último, en esta población en particular el arsenal terapéutico es muy reducido^{3,4}.

Se presenta el caso de una paciente nefrópata con sospecha de TIH y probabilidad pretest alta, la cual fue anticoagulada de forma aguda con apixaban, un NACO que inhibe el factor Xa.

Presentación del caso

Acudió a nuestro servicio de urgencias una paciente femenina de 50 años de edad que presentaba síndrome urémico; fue referida desde un estado vecino para el inicio de la terapia de reemplazo renal (TRR). Entre sus antecedentes médicos resaltaban los diagnósticos de diabetes *mellitus* tipo 2, de 15 años de evolución tratada con 30 unidades diarias de insulina humana isófana, e hipertensión arterial sistémica, de cuatro años de evolución tratada con 10 mg de enalapril cada 12 h, ambas enfermedades con mal apego al tratamiento.

Los resultados de los exámenes paraclínicos corroboraron la presencia de la disfunción renal y su grado. La noche de su ingreso se colocó a la paciente un catéter Mahurkar femoral derecho guiado por ultrasonografía para comenzar la hemodiálisis de manera aguda, debido a la imposibilidad de colocarlo por la vía yugular. Durante esta sesión de hemodiálisis la heparinización se realizó con 3,000 unidades. Tras su internamiento en la sala general se inició la tromboprolifaxis farmacológica con HNF subcutánea. En su cuarto día de internamiento se realizó una segunda sesión de hemodiálisis; la dosis de la heparinización se mantuvo igual. No se reportó coagulación del circuito extracorpóreo. La paciente mejoró clínica y paraclínicamente debido a la TRR, por lo que, en el sexto día de internamiento, se consideró la colocación de un catéter de Tenckhoff para la transferencia definitiva a diálisis peritoneal, que se realizó sin complicaciones. Ese mismo día se retiró el catéter Mahurkar, y al transcurrir 24 h se comenzó a utilizar el catéter peritoneal.

En la biometría hemática del ingreso se halló una trombocitopenia moderada (118 K/ μ l), que fue investigada de manera paralela. Inicialmente se descartó una pseudotrombocitopenia inducida por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En el interrogatorio intencionado

la paciente negó historia de sangrados, consumo de alcohol, automedicación, viajes recientes y conductas sexuales de riesgo. No presentaba síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, no se auscultaron soplos en el precordio y en la palpación abdominal no se hallaron organomegalias. En el frotis de sangre periférica no se encontraron plaquetas aumentadas de tamaño ni agregados plaquetarios; tampoco esquistocitos ni blastos. Tanto los resultados de las pruebas de función hepática como los de los tiempos de coagulación estuvieron dentro de los límites de la normalidad. Se descartaron asimismo las infecciones por el VIH y por el virus de la hepatitis C.

La mañana del décimo día de internamiento la paciente refirió dolor y aumento de volumen de la extremidad inferior derecha; durante la exploración física se encontró una extremidad dolorosa, edematosa, con signo de fóvea positivo y dificultad para la movilización. Debido a que tenía una probabilidad pretest alta de trombosis venosa profunda (TVP), se solicitó una ultrasonografía Doppler con compresión venosa, mediante la cual se diagnosticó una TVP que afectaba desde la vena femoral común hasta la poplítea. Se decidió, por lo tanto, anticoagular a la paciente con HNF y warfarina.

Al día siguiente la paciente tuvo una reducción en el recuento plaquetario del 67%, alcanzando la cifra de 23.6 k/ μ l. Ante la conjunción de la trombosis y la caída del recuento plaquetario, se sospechó una TIH de inicio temprano, considerando el antecedente de exposición reciente a la heparina durante las hemodiálisis. No se halló necrosis cutánea tras buscarla intencionadamente. De acuerdo con la puntuación 4Ts, la paciente tenía una probabilidad pretest alta de TIH, de modo que se suspendieron la HNF y la warfarina, y se inició apixaban como anticoagulante alternativo. Debido a que este inhibidor del factor Xa no está aprobado actualmente para el tratamiento de la TIH, se discutieron las posibilidades terapéuticas con la paciente y, tras consensuar el tratamiento, ésta firmó un consentimiento informado.

Cuatro días después de este cambio el recuento plaquetario alcanzó la cifra del décimo día de internamiento y siete días después superó la cifra hallada en el momento del ingreso (Fig. 1). Al haber sobrepasado el recuento plaquetario encontrado en el ingreso, en el décimo octavo día de internamiento se comenzó warfarina en dosis bajas (5 mg cada 24 h), que se administró conjuntamente con apixaban durante cinco días, manteniendo el índice internacional normalizado en rangos terapéuticos durante este tiempo. En este periodo no se presentó gangrena venosa. En el día

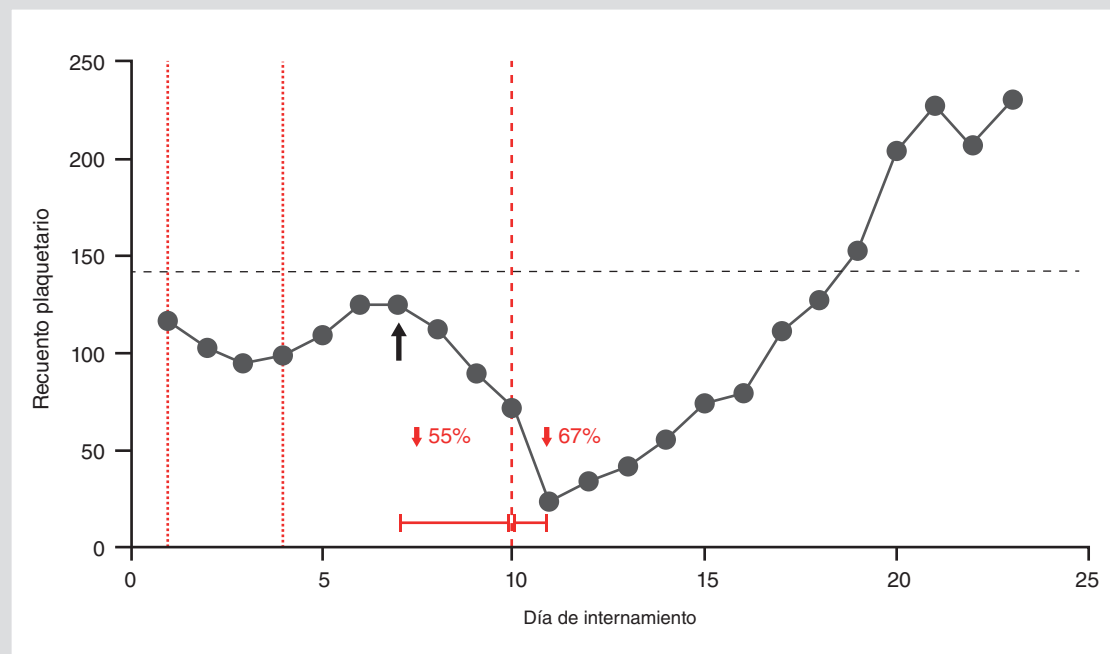


Figura 1. Evolución temporal del recuento plaquetario. Todos los puntos hallados debajo de la línea punteada horizontal implican una trombocitopenia de acuerdo con los rangos de nuestro laboratorio. Las primeras dos líneas punteadas verticales representan sesiones de hemodiálisis en las que se utilizó heparina y la tercera indica el día en que se inició la infusión intravenosa de heparina. El primer rango indica una caída del 55% en el recuento plaquetario entre el séptimo y el décimo días de internamiento. El segundo rango indica una caída del 67% en el recuento plaquetario entre el décimo y el undécimo días de internamiento.

vigésimo segundo día de internamiento se suspendió el apixaban y se continuó la anticoagulación con el cumarínico. Durante el tiempo que estuvo tratada con apixaban la paciente no presentó petequias ni otro dato importante de sangrado, tampoco progresión de la enfermedad tromboembólica venosa. Debido a la evolución satisfactoria, se decidió egresarla del hospital con un seguimiento ambulatorio; el día de su egreso el recuento plaquetario era de 231 k/ μ l.

Discusión

Se ignora cuál es la frecuencia de la TIH en nuestro país. En el contexto de la ERC, nuestro conocimiento acerca de la epidemiología de este síndrome procede de un estudio británico que incluyó a más de 13,000 pacientes en hemodiálisis y halló una prevalencia de 0.26 casos por cada 100 pacientes y una incidencia de 0.32 casos por cada 100 pacientes⁵.

El diagnóstico de TIH es particularmente complicado en los pacientes sometidos a hemodiálisis^{3,4}. Existen dos tipos de pruebas paraclínicas utilizadas en el diagnóstico de este síndrome: los inmunoanálisis y las

pruebas funcionales^{1,2}. Entre los escollos del inmunoanálisis se encuentra la presencia de falsos positivos, pues hasta en el 17.4% de esos pacientes pueden detectarse anticuerpos contra el complejo FP4/heparina, aun cuando no se integre el síndrome por ausencia de manifestaciones clínicas. Por otra parte, en los estudios funcionales también pueden hallarse resultados falsos positivos en una pequeña fracción de pacientes (3.7%)^{3,4}. Otro impedimento de estos estudios es su escasa accesibilidad, ya que se llevan a cabo exclusivamente en algunos laboratorios de referencia^{1,4}.

Aun cuando una probabilidad pretest alta, estimada según la puntuación 4Ts, tiene un valor predictivo positivo de sólo el 64%¹, al sospechar una TIH y obtener una probabilidad pretest intermedia o alta, se recomienda suspender la anticoagulación con heparina y comenzar un fármaco alternativo². La recomendación previa lenifica una de las limitaciones principales de nuestro abordaje diagnóstico, la ausencia de confirmación con estudios paraclínicos. Por otro lado, la respuesta terapéutica de esta paciente luego de la suspensión de la HNF fue la esperada en un caso de TIH⁶.

Dentro de las opciones terapéuticas para el manejo de la TIH, el argatroban es el fármaco de elección cuando ésta ocurre en un paciente con ERC, pero su costo supone una gran limitación: un día de tratamiento con argatroban tiene un costo aproximado de 17,000 pesos mexicanos⁶. Aunque anteriormente era recomendada para esta población, la lepirudina se retiró del mercado el año pasado^{2,6}. Otras alternativas descritas en estos pacientes son la bivalirudina y el danaparoide sódico^{2,6}, los cuales no están disponibles en nuestro país. Por otra parte, el fondaparinux está contraindicado en pacientes con ERC a partir de la cuarta etapa (< 30 ml/min), debido a su eliminación predominantemente renal⁶.

En esta paciente se decidió anticoagular de manera aguda con apixaban, decisión que hasta la fecha no ha sido reportada en la literatura médica. A inicios de este año la *Food and Drug Administration* (FDA) incluyó una recomendación para el uso de este anticoagulante en pacientes con ERC terminal; la dosis sugerida se basa en información farmacocinética y farmacodinámica obtenida de pacientes en hemodiálisis⁷. Dado que el apixaban es estructuralmente distinto de la heparina, los anticuerpos patogénicos de la TIH no lo reconocen, evitando así la activación y agregación plaquetaria características de este síndrome⁸.

Aunque originalmente en esta paciente se sospechó una TIH de inicio temprano secundaria a la infusión de HNF iniciada en el décimo día de internamiento, de manera retrospectiva se percibió en su recuento plaquetario una evolución temporal más parecida a la observada en la TIH clásica (Fig. 1), en que las manifestaciones ocurren 4-14 días después del uso de heparina⁶. La paciente contaba con dos predictores de trombosis: lesión vascular previa (secundaria a la colocación del catéter femoral) y nadir plaquetario bajo⁶.

En el momento de su ingreso en el hospital, la paciente ya presentaba una trombocitopenia moderada. La presencia de trombocitopenia ya ha sido reportada en pacientes con ERC terminal antes del

inicio de la TRR^{9,10}, y la trombopoyesis insuficiente ha sido invocada como explicación para esta disminución del recuento plaquetario⁹. Sin embargo, aún no se ha descrito un mecanismo fisiopatológico unificador que explique al mismo tiempo la trombocitopenia y los demás defectos plaquetarios que ocurren en los pacientes nefrópatas¹¹. La trombocitopenia atribuida a la ERC se ha asociado de manera independiente con tiempos de sangrado prolongados¹², y puede mejorar (incluso en casos graves) tras la administración de eritropoyetina^{13,14}.

En el futuro el apixaban podría representar una opción terapéutica en el manejo de la TIH, especialmente en los pacientes con ERC. Sin embargo, es necesario realizar estudios clínicos que evalúen su utilidad en el escenario específico de la TIH.

Bibliografía

1. Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: an integrated approach. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(1):106-14.
2. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(10):2209-18.
3. Goździkiewicz J, Borawski J, Myśliwiec M. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II in hemodialysis patients: the search for a Holy Grail continues. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(1):110-1.
4. Syed S, Reilly RF. Heparin-induced thrombocytopenia: a renal perspective. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(9):501-11.
5. Hutchison CA, Dasgupta I. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1680-4.
6. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):541-63.
7. Eliquis[package insert]. Princeton, New Jersey: Bristol-Meyers Squibb; 2012 [Revised: 01/2014].
8. Walenga JM, Prechel M, Hoppensteadt D, et al. Apixaban as an alternate oral anticoagulant for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(5):482-7.
9. Gafter U, Bessler H, Malachi T, et al. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1987;45(3):207-10.
10. Dorgalaleh A, Mahmudi M, Tabibian S, et al. Anemia and thrombocytopenia in acute and chronic renal failure. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2013;7(4):34-9.
11. Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA. Platelet function testing in uraemic patients. *Hematology.* 2008;13(1):49-58.
12. Kim HY, Oak CY, Kim MJ, et al. Prevalence and associations for abnormal bleeding times in patients with renal insufficiency. *Platelets.* 2013;24(3):213-8.
13. Canaud B, Polito-Bouloux C, Garred LJ, et al. Recombinant human erythropoietin: 18 months' experience in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(2):169-75.
14. Thachil J, Szeki I. Erythropoietin corrects thrombocytopenia. *Am J Med.* 2013;126(10):e3-4.