

Médica Sur

Volumen 11
Volume

Número 2
Number

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Trombocitopenia inducida por heparina

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



[Medigraphic.com](http://www.Medigraphic.com)

Trombocitopenia inducida por heparina

Nilson Agustín Contreras Carreto,* Luis Pablo Alessio Robles-Landa**

Resumen

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) ocurre en el 5-10% de los enfermos tratados con heparina y tiene dos formas de presentación; la forma grave es causada por la presencia de anticuerpos dependientes de heparina provocando agregación plaquetaria y posible trombosis. La TIH con trombosis (TIHT), aunque rara (0.2-0.4%), empeora el pronóstico e implica la inmediata suspensión de la heparina, el tratamiento de las complicaciones y la adecuada elección de la alternativa terapéutica cuando se precise continuar la anticoagulación. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y puede apoyarse mediante pruebas de laboratorio diseñadas para detectar los anticuerpos dependientes de heparina.

Palabras clave: Anticuerpos, ensayos de laboratorio, monitorización, trombocitopenia inducida por heparina, trombosis.

Abstract

Heparin-associated thrombocytopenia (HAT) occurs in 5-10% of patients treated with heparin and has two forms of presentation: the severe form is caused by the presence of heparin-dependent antibodies that produce platelet aggregation and possible thrombosis. HAT with thrombosis is rare (0.2-0.4%) but worsens the prognosis and may entail immediate discontinuation of heparin administration, treatment of complications, and the use of alternative therapy for anticoagulation.

Its diagnosis is based on clinical criteria and may be supported by laboratory tests for heparin-dependent antibodies.

Key words: Laboratory assays, monitoring, heparin-associated thrombocytopenia, thrombosis, antibodies.

Introducción

La heparina es un agente anticoagulante ampliamente usado y efectivo, identificada por McLean en 1918 a partir de muestras de tejido hepático de perros. Tiene efectos antitrombóticos, antiinflamatorios, angiogénicos y analgésicos. Actualmente es el anticoagulante endovenoso de elección para la prevención y tratamiento de trombosis venosas, tromboembolismo pulmonar, enfermedad cerebrovascular, infarto miocárdico, prevención de trombosis luego de trombólisis o angioplastia arterial coronaria, en casos de fibrilación auricular con embolización y coagulación intravascular diseminada, entre otras. También ha sido invaluable en el desarrollo y uso de sistemas de soporte vital extracorpóreo y hemodiálisis.

Como es el caso de casi todas las drogas, la heparina también se asocia a reacciones adversas, siendo la más común la hemorragia. Otras complicaciones reportadas incluyen irritación local luego de administración subcutánea, necrosis de la piel asociada a uso endovenoso, osteoporosis en casos de uso prolongado y en altas dosis, alopecia transitoria, priapismo, hiperlipidemia al suspender la terapia, elevación de los

niveles de transaminasas, hipoaldosteronismo y reacciones de hipersensibilidad. Una complicación particularmente bien estudiada es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) con o sin trombosis o tromboembolismo.

Farmacología de la heparina: La heparina es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, producida comercialmente a partir de tejido intestinal porcino o de tejido pulmonar bovino. Su peso molecular varía de molécula a molécula dependiendo del largo de sus cadenas y oscila en un rango de 3,000-30,000 daltons (medio 15,000 d) (Figura 1).

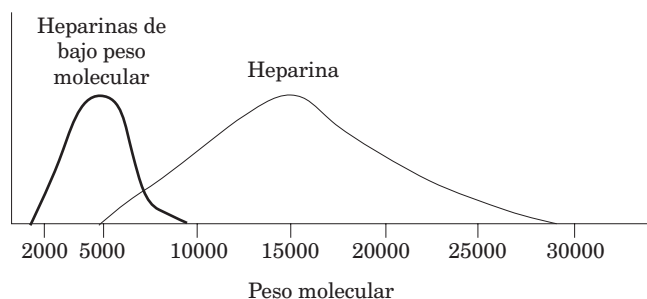
El principal mecanismo de acción de la heparina implica su unión a la antitrombina III (ATIII), un inhibidor plasmático natural de la coagulación. Esta interacción produce un cambio conformacional que aumenta dramáticamente (hasta mil veces) la eficiencia con la cual la ATIII inactiva la trombina. El complejo heparina-ATIII también inhibe al factor Xa y en menor grado a los factores IXa, XIa y XIIa (Figura 2).

Para que la heparina se una a la ATIII debe tener una secuencia específica de pentasacáridos y su molécula debe tener por lo menos un largo de 18 unidades de monosacáridos (PM > 5,000). Los preparados comerciales de heparina contienen moléculas de diferente longitud a tal punto que en ocasiones sólo 1/3 de las moléculas de heparina existentes tienen las caracte-

* Departamento de Medicina Interna.

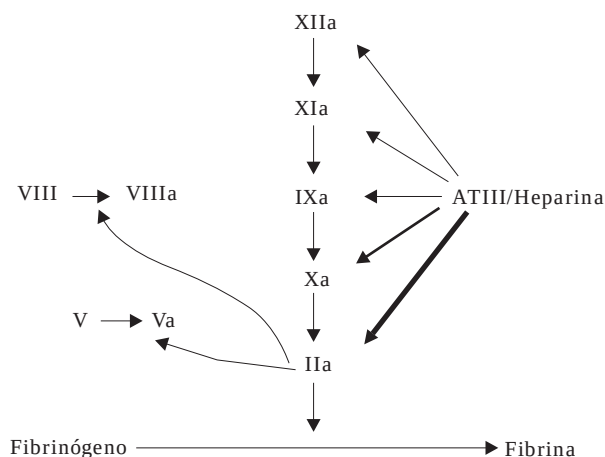
** Departamento de Cirugía.

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.



La heparina es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos, producida comercialmente a partir de tejido intestinal porcino o de tejido pulmonar bovino.

Figura 1. Diferencias de peso molecular entre la heparina no fraccionada y las de bajo peso molecular.



El principal mecanismo de acción de la heparina implica su unión a la antitrombina III (ATIII), un inhibidor plasmático natural de la coagulación.

Figura 2. Mecanismos de acción de la heparina.

rísticas para interactuar con la ATIII. Aquéllas con menos de 18 unidades de monosacáridos inactivan al factor Xa, pero no a la trombina.

La heparina está muy relacionada estructuralmente a otros glucosaminoglicanos endógenos. El heparán sulfato es un anticoagulante natural que se encuentra ligado al endotelio. A diferencia de la heparina, que tiene un alto porcentaje de residuos aminosulfatados, sólo un 20% de sus compuestos están sulfatados. Esta diferencia resulta de importancia si se tiene en cuenta que la proporción de compuestos sulfatados es un determinante de la frecuencia con la que ocurre la TIH.

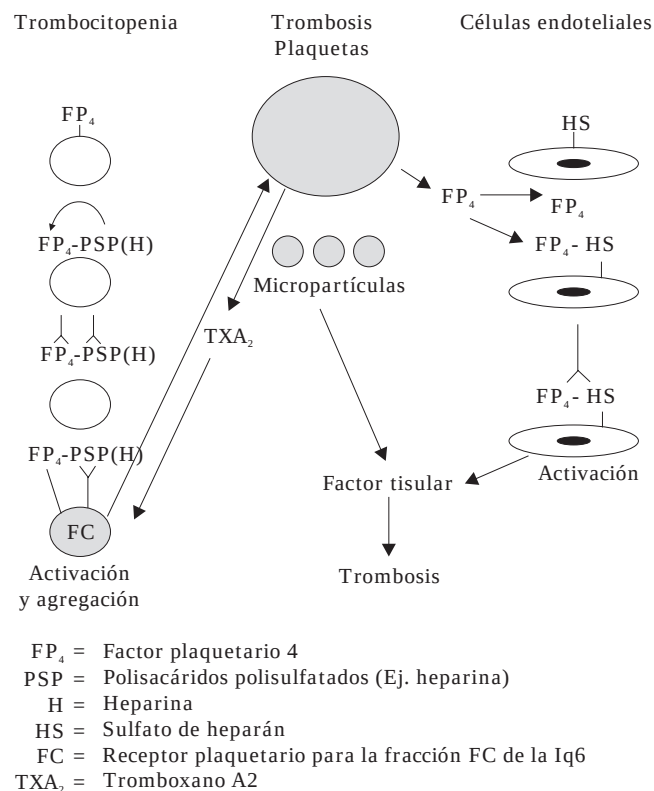


Figura 3. Fisiopatología de la trombocitopenia inducida por heparina.

Trombocitopenia: La trombocitopenia se define como una disminución en el número de plaquetas y puede expresarse por un tiempo de sangría prolongado. En general se considera que el límite inferior de la cifra de plaquetas es de $150 \times 10^9/l$, y a menos que exista una disfunción plaquetaria asociada, hay pocas manifestaciones clínicas entre los límites de $50-150 \times 10^9/l$. Cuando las cifras oscilan entre $20-50 \times 10^9/l$ se producen hemorragias espontáneas mínimas (hematomas, petequias, equimosis y epistaxis) y hemorragias posquirúrgicas. Cuando el recuento es inferior a $20 \times 10^9/l$, las hemorragias son graves, implicando a las membranas de las mucosas y pudiendo aparecer una púrpura grave.

La clasificación de los estados trombocitopénicos se basa en la cinética de las plaquetas, a saber: disminución en su producción, destrucción acelerada de las plaquetas y distribución alterada por secuestro (hiperesplenismo). Los fármacos pueden causar trombocitopenia mediante los dos primeros procesos y los mecanismos envueltos en su aparición son similares a los que tienen lugar en otros acontecimientos adversos, como son agranulocitosis y anemia hemolítica inducidas por fár-

macos: efecto tóxico directo y reacciones inmunológicas (*Cuadro I*). Cuando existe toxicidad directa disminuye el número de megacariocitos de la médula ósea, lo que difiere de las reacciones inmunes, que provocan una destrucción acelerada de las plaquetas a nivel periférico y un aumento del número de megacariocitos.

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH):

En 1941, Copley y Robb observaron trombocitopenia en perros tratados con heparina. Siete años después, Fildar registró este cuadro en humanos. En 1958, Weissman y Tobin describieron el fenómeno de trombosis en 10 pacientes tratados con heparina, denominándolo “síndrome del coágulo blanco” debido a que los fragmentos embólicos estaban compuestos de plaquetas y fibrina, dando el aspecto de coágulo blanco.

La trombocitopenia inducida presenta 2 variedades clínicas que se diferencian por el inicio, duración y gravedad de la misma, así como por la necesidad de suspender la heparina, las causas que la originan y su asociación con trombosis arterial (*Cuadro II*).

a. TIH tipo I:

Se presenta en un 10-20% de los pacientes durante los primeros 4 días de terapia con heparina. El

Cuadro I. Fármacos asociados a trombocitopenia.

1.	Acetazolamida
2.	Hidroxycoloroquina
3.	Ácido acetilsalicílico
4.	Isoniazida
5.	Alopurinol
6.	Meclofenamato
7.	Aminoglutetimida
8.	Morfina
9.	Ácido p-aminosalicílico
10.	Penicilina
11.	Amrinona
12.	Fenilbutazona
13.	Cefalotina
14.	Fenitoína
15.	Clorotiazida
16.	Procainamida
17.	Cimetidina
18.	Quinidina
19.	Desipramina
20.	Quinina
21.	Diazepam
22.	Rifampicina
23.	Digitoxina
24.	Sulfisoxazol
25.	Furosemda
26.	Trimetoprim
27.	Hidroclorotiazida

conteo plaquetario rara vez disminuye a menos de $100 \times 10^9/l$ y generalmente no hay secuelas clínicas tales como sangrado o trombosis. El riesgo de complicaciones posteriores, llámese TIH II, es de bajo a nulo luego de presentar TIH I.

Esta es una forma benigna de TIH secundaria a una interacción directa entre la heparina y las plaquetas circulantes, produciéndose agregación plaquetaria que favorece un mayor atrapamiento plaquetario por el sistema reticuloendotelial. La severidad de la trombocitopenia dependerá de la habilidad de la médula ósea para producir nuevas plaquetas y de la presencia de otros factores que promuevan la agregabilidad plaquetaria.

A pesar de su curso benigno, una caída en el conteo plaquetario en pacientes en tratamiento con heparina debería alertar al clínico sobre la posibilidad de TIH II u otras causas de trombocitopenia.

b. TIH tipo II:

La TIH II se presenta entre un 2-30% de los pacientes que reciben heparina, generalmente 5-14 días luego de iniciada su administración, aunque puede ocurrir inmediatamente en pacientes previamente expuestos a heparina (en especial si la exposición fue en los tres meses previos). Luego de discontinuar la heparina, el conteo plaquetario tarda 5-7 días en regresar a sus valores normales.

Cuadros clínicos de la TIH II:

1. Ausencia de trombocitopenia y trombosis
2. Trombocitopenia sin trombosis
3. Trombosis con o sin trombocitopenia

Generalmente las cifras de plaquetas disminuyen de forma paralela al suceso trombótico, aunque no siempre se alcancen cifras características de trombocitopenia; sin embargo, se han descrito casos en los que la reducción gradual en el recuento precedió al fenómeno trombótico.

Los enfermos que vayan a recibir heparina por un tiempo prolongado (tres a seis días) son de alto riesgo y es recomendable iniciar junto a la heparina la anticoagulación oral para permitir la posible discontinuación del fármaco. Además, es generalizada la opinión de interrumpir la heparina cuando las cifras de plaquetas sean inferiores a $100 \times$

Cuadro II. Clasificación clínica de la trombocitopenia inducida por heparina.

	TIH de tipo I	TIH de tipo II (síndrome del trombo blanco)
• Disminución del número de plaquetas	Ligera ($100-130 \times 10^9/L$)	Frecuentemente moderada a severa ($< 100 \times 10^9/L$).
• Inicio	Temprano (primeros 4 días)	Más tardío (7-10 días después de administrada la heparina)*
• Frecuencia	Más común	Menos común
• Evolución si se continúa la heparina	Transitoria	Persistente
• Repercusión clínica	Ninguna	Asociada a complicaciones trombóticas. Excepcionalmente sangrados
• Mecanismos propuestos	Interacción directa heparina/plaquetas (alteración inducida por el fármaco)	Inmune (mediadas por anticuerpos)

* Cuando el paciente ha recibido previamente heparina, el inicio es más temprano.

Cuadro III. Criterios clínicos para estimar la probabilidad de TIH.

TIH definida

Exclusión de otras causas potenciales, secuencia temporal y readministración positiva. Trombocitopenia asociada a trombosis arterial con otras causas de trombosis excluidas.

TIH probable

Exclusión de otras causas potenciales y secuencia temporal.

TIH posible

Exclusión de otras causas potenciales, secuencia temporal y la trombocitopenia se resuelve durante la terapia con heparina o bien hay una readministración negativa.

TIH improbable

Presencia de otras causas potenciales presentes y secuencia temporal o bien la trombocitopenia no se resuelve al retirar la heparina.

$10^9/L$, aun sin la presencia de manifestaciones clínicas, con el fin de prevenir posibles complicaciones trombóticas.

Los signos clínicos más habituales que preceden a la trombosis son dolor abdominal y en miembros inferiores e incapacidad para mantener el nivel de anticoagulación en la relación deseada, incluso a dosis elevadas de heparina (resistencia a la heparina).

Entre las complicaciones trombóticas cabe destacar la aparición de infarto agudo al miocardio (IAM), coagulación intravascular diseminada (CID), tromboembolismo pulmonar y cerebral, isquemia, necrosis cutánea y gangrena, siendo la manifestación más común la trombosis arterial de miembros inferiores.

La necrosis cutánea que sucede después de la administración subcutánea de heparina es debida a la elevada concentración del fármaco que se alcanza en el sitio de la inyección, lo que conduce a una agregación plaquetaria muy localizada; este foco trombótico puede ser el precursor de trombosis sistémica en posteriores reexposiciones a la heparina, aun en el caso de que el enfermo no presente trombocitopenia.

Fisiopatología: La TIH I está mediada por una agregación plaquetaria inducida por la heparina con posterior secuestro esplácnico.

La fisiopatología de TIH II involucra un proceso humoral inmune que se lleva a cabo en los siguientes pasos (*Figura 3*):

- Unión no inmunológica y reversible de la heparina a la superficie plaquetaria.
- Formación de complejos heparina- factor plaquetario 4 (H-PF4). El PF4 puede originarse en:

- Plaquetas: sus gránulos alfa liberan PF4 durante la fase de activación
- Endotelio
- Hígado

Los complejos H-PF4 se forman preferencialmente en el medio ambiente de la superficie plaquetaria; además, pueden formarse por la unión de la heparina con el PF4 circulante en cuyo caso se unirían posteriormente a la superficie plaquetaria.

Al unirse a la heparina, el PF4 neutraliza la acción anticoagulante de ésta. La capacidad de unión del PF4 a otros compuestos es proporcional al grado de sulfatación y al PM del compuesto.

- Formación de anticuerpos dependientes de heparina, en especial del tipo IgG. Otros glucosaminoglicanos polisulfatados distintos a la heparina pueden generar la producción de anticuerpos, lo que indica

que es el grado de sulfatación de la molécula el principal determinante de su antigenicidad.

Esta IgG causa agregación y activación plaquetaria cuando se añade heparina en preparaciones *in vitro*. Sin embargo, ni la activación plaquetaria ni la unión de la heparina a la IgG ocurrirán en ausencia de PF4. Esto revela que es el complejo H-PF4 el verdadero “blanco” de la IgG dependiente de heparina.

Reportes recientes sugieren que TIH II y trombosis puede ser inducida por IgM e IgA.

- d. Unión de la IgG dependiente de heparina (vía su porción Fc) al receptor FcγRIIA en la superficie plaquetaria, lo que lleva a activación, agregación y secreción plaquetaria, generación de tromboxano A2 (TXA2) y formación de micropartículas con actividad procoagulante.

Evidencia experimental sugiere que el complejo H-PF4-IgG (o IgA o IgM) activa a las células endoteliales causando un aumento en la producción de factor tisular, que activa la vía extrínseca de la coagulación con el consiguiente aumento en la producción de trombina.

- e. Destrucción de los agregados plaquetarios por el sistema reticuloendotelial, causando trombocitopenia.

Es claro cómo en la TIH II la activación plaquetaria y endotelial mediadas inmunológicamente, contribuyen a la trombocitopenia y a la trombosis. TIH II se diferencia de otras formas de trombocitopenia inmune causada por drogas (ej. quinidina) en que en estas últimas ocurre destrucción, no activación plaquetaria.

TIH II puede enfocarse mejor como un estado de excesiva e incontrolable producción de trombina.

Frecuencia: Globalmente se considera que la incidencia de TIH sería de hasta un 3% para la heparina no fraccionada (HNF) y de menos del 1% para las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La incidencia más baja corresponde a los pacientes tratados con HBPM y a los no quirúrgicos que reciben HNF (<1%), y la más alta a la profilaxis del tromboembolismo con HNF en cirugía ortopédica (3%).

Mortalidad: Alrededor del 20% de los pacientes sin tratar y 10% de los tratados.

Diagnóstico clínico y de laboratorio: El diagnóstico de la TIH se realiza en base a criterios clínicos y de laboratorio (*Cuadro III*). En el diagnóstico clínico se deberán descartar otras causas potenciales de trombocitopenia.

La TIH no se acompaña de anomalías en el recuento de leucocitos, valor del hematócrito u otros parámetros de laboratorio. Ante una trombocitopenia sin relación con otras causas posibles, con recuento de plaquetas inferior a $100-150 \times 10^9/l$ persistente durante dos días consecutivos y obtenido durante la administración de heparina, así como cifras normales antes de la exposición, deberá plantearse la sospecha diagnóstica de TIH.

Una vez se detecte un bajo conteo plaquetario, el diagnóstico de TIH debe hacerse de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Trombocitopenia que ocurre durante la administración de heparina.
2. Exclusión de otras causas de trombocitopenia tales como infección, otras drogas o trombocitopenia autoinmune.
3. Trombocitopenia que se resuelve luego de suspender la administración de heparina.
4. Demostración de anticuerpos antiplaquetarios heparino-dependientes por una prueba *in vitro*.

Para diagnosticar TIH I solamente se requieren los criterios 1 y 2. Para TIH II, en ausencia de trombosis, se ha caracterizado la trombocitopenia como un conteo plaquetario $< 150 \times 10^9/l$ o un descenso $> 50\%$ de los valores basales que se inicia 5-10 días luego de empezar la terapia con heparina. (Puede ocurrir tan precozmente como en las primeras 24 horas en pacientes previamente expuestos) (*Cuadro III*).

En ausencia de trombocitopenia, TIH II debería considerarse si un paciente en terapia con heparina presenta crecimiento o extensión de un trombo ya establecido o un evento trombótico de novo, o si desarrolla resistencia a la heparina o necrosis de la piel en los sitios de administración de la heparina.

El diagnóstico de TIH II se confirma con pruebas de laboratorio funcionales o serológicas. Las funcionales, demuestran que el plasma del paciente causa agregación o secreción plaquetaria cuando se expone a heparina. Las serológicas, demuestran que el plasma del paciente contiene anticuerpos antiplaquetarios (*Cuadro IV*).

La prueba más ampliamente utilizada es la de agregación plaquetaria, en la que se ponen en contacto plaquetas de un donante y plasma pobre en plaquetas del paciente en presencia de heparina. La prueba es positiva si se presenta activación y agregación plaquetaria.

Cuadro IV. Diagnóstico de la TIH II*.

Test	Principio	Ventajas	Desventajas
Test de agresión plaquetaria (PAT)	En presencia de suero de pacientes con TIH de tipo II, las plaquetas son agregadas a bajas concentraciones de heparina (0.5 µ/mL), pero no así a elevadas (100 µ/mL).	• Posible en muchos laboratorios • Buena especificidad (90 %)	• Insuficiente sensibilidad (35-81 %). • Los resultados dependen de la respuesta plaquetaria.
Liberación de serotonina (SRA)	El suero de pacientes con TIH de tipo II induce liberación de serotonina radiactiva (14C-serotonina) en presencia de bajas dosis de heparina, pero no de altas.	• Buena especificidad (99 %) • Buena sensibilidad (65-94 %)	• Requiere radioisótopos. • Los resultados dependen de la respuesta plaquetaria.
Activación plaquetaria inducida por heparina (HIPA)	Evaluación visual de la activación plaquetaria inducida por heparina.	• Rapidez	• Buena sensibilidad en unos centros, pero otros han fallado en la reproducción de estos resultados (lectura subjetiva).
IgG asociada a plaquetas (PA-IgG)			• Sensibilidad variable • Test inespecífico
FP ₄ /heparina (ELISA)		No depende del tiempo de las plaquetas.	• Experiencia clínica limitada
Generación de micropartículas derivadas de plaquetas	Las micropartículas son detectadas con el anticuerpo monoclonal FITC- anti GP-Ib y la citometría de flujo.	• Puede ser usado en muestras <i>ex vivo</i>.	• Experimental
Luminoagregometría	Muestra la liberación de serotonina, medida con ATP y detectada con luciferín-luciferasa.	• No requiere radioisótopos.	• Experimental

* Diagnóstico biológico de la TIH de tipo II

Cuadro V. Conducta ante una TIH de tipo II.

Fenómeno adverso	Medidas
Trombocitopenia solamente	1. Discontinuar el uso de heparina 2. Investigar rápidamente otras causas. 3. Sustituir por otro anticoagulante si el riesgo tromboembólico inicial lo exige. 4. Buscar proceso trombótico (incluidas venas profundas) durante 3-5 días. 5. Ordenar test de anticuerpos plaquetarios inducidos por heparina. 6. Mantener el recuento de plaquetas cada 12 horas hasta la recuperación y luego diario hasta la normalización.
Trombosis con trombocitopenia o sin ella	1. Suspender la heparina. 2. Aplicar tratamiento anticoagulante. 3. Utilizar drogas trombolíticas o cirugía, o ambas. 4. Indicar prueba de anticuerpos antiplaquetarios.

Este examen es muy popular por ser simple, poco costoso y por ser muy conocida su técnica en la mayoría de los laboratorios. Es específico (90%), pero poco sensible (30-50%), con una tasa de falsos negativos hasta de 50%; sin embargo, con algunas modificaciones a la técnica original se ha logrado aumentar la sensibilidad hasta 80% en algunos casos.

En la actualidad, la prueba de liberación de serotonina es aceptada como estándar y referencia para el

diagnóstico de TIH. Consiste en poner en contacto plaquetas procedentes de voluntarios sanos lavadas y marcadas con 14C serotonina con suero del paciente en estudio en presencia de heparina a concentraciones de 0.1 U/cc y 100 U/cc.

En casos de TIH inmune ocurrirá activación plaquetaria por medio del receptor FcγRIIA con la liberación de serotonina radiomarcada. La prueba es positiva si esta liberación ocurre a concentraciones

terapéuticas de heparina (0.1 U/cc), pero no a dosis supratrapéuticas (100 U/cc), a diferencia de otras formas de trombocitopenia inmune en donde la liberación ocurre a ambas concentraciones. La prueba es específica (100%) y sensible (94%), pero es técnicamente complicada, usa radiactividad y consume tiempo.

El mejor examen serológico para TIH II es la prueba de ELISA para anticuerpos al complejo H-PF4. Tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 99% y puede detectar alrededor de un 8% de los pacientes que se escapan al Dx de TIH II por la prueba de serotonina. Puede además detectar anticuerpos anti-complejo H-PF4 varios días antes del desarrollo de la trombocitopenia.

Conociendo las principales pruebas diagnósticas, sus ventajas y limitaciones, un abordaje razonable para confirmar el diagnóstico clínico de TIH II puede ser:

1. Prueba de ELISA
2. Si 1 es positiva, tratar al paciente
3. Si 1 es negativa, pero existe una alta sospecha clínica, pasar a
4. Prueba de serotonina
5. Si 4 es positiva, tratar al paciente

Tratamiento de la TIH: Ante la sospecha de TIH se deben instaurar medidas de urgencia; la continuación del tratamiento con heparina puede conducir a una exacerbación de la trombocitopenia e incluso a trastornos tromboembólicos arteriales. La suspensión inmediata de la heparina conlleva el riesgo potencial de la extensión y embolización del trombo venoso y deberá valorarse frente al riesgo de continuar la heparina o bien sustituirla por otros agentes antitrombóticos (*Cuadro V*).

Algunos autores consideran conveniente monitorizar la cuenta plaquetaria cada 24-48 hrs en pacientes sometidos a un tratamiento prolongado (tres a seis días) con heparina. En este sentido se recomienda que a estos enfermos considerados de alto riesgo se les asocien los anticoagulantes orales y la heparina; cuando la anticoagulación oral alcanza su efecto terapéutico (tres a cuatro días) se retira la heparina.

Cuando se presenta una trombocitopenia grave ($< 100 \times 10^9/l$) se debe interrumpir inmediatamente la heparina, instaurar tratamiento sintomático, reposo en cama para evitar un daño adicional de los vasos sanguíneos y valorar la necesidad de continuar la anticoagulación.

La frecuencia de hemorragias es rara, por lo que no se recomienda la transfusión profiláctica de plaquetas; esta medida podría incluso precipitar una trombosis. Si la terapia anticoagulante es imprescindible existen varias posibilidades, como son la utilización de alternativas farmacológicas o la colocación de filtros en la vena cava inferior cuando el enfermo tenga un riesgo elevado de sufrir TEP. El tratamiento de la trombosis arterial se hace mediante tromboembolotomía, agentes fibrinolíticos, agentes antiagregantes plaquetarios o plasmaféresis.

Entre las posibles alternativas terapéuticas a la heparina convencional en la TIH se encuentran los antiagregantes plaquetarios. El uso de la aspirina y el dipiridamol se ha comentado anteriormente. Los dextranos de bajo peso molecular interfieren la agregación plaquetaria por inhibición competitiva de la unión de la heparina a la membrana de las plaquetas. Pero el número de estudios en ambos casos es reducido y aportan resultados variables y poco concluyentes.

Los agentes fibrinolíticos se reservan para aquellos casos de TIH con trombosis, por el riesgo elevado de hemorragia.

Las heparinas de bajo peso molecular presentan una elevada tasa de reactividad cruzada *in vitro* con la heparina estándar: de aproximadamente el 90%.

Las HBPM también se asocian con trombocitopenia, con una incidencia similar a la de la heparina convencional (no fraccionada). Esta afirmación encuentra su explicación en la capacidad de agregación plaquetaria similar de ambos fármacos, lo que sugiere que la región inmunogénica reside en la fracción de bajo peso molecular.

Los heparinoides de bajo peso molecular son una combinación de glicosaminoglicanos polisulfatados de bajo peso molecular en diversas proporciones: heparán sulfato (80%), dermatán sulfato (10%), condroitín sulfato (5%) y un compuesto similar a la heparina de bajo peso molecular (4%).

El Ancrod es un agente fibrinolítico de rápida acción obtenido del veneno de una serpiente malaya y de características inmunológicas distintas a la heparina, por lo que no causa trombocitopenia inmune.

Tan importante como conocer qué hacer con estos pacientes es saber qué no hacer:

- Los pacientes con TIH II en fase aguda no deben recibir warfarina como sustituto de la heparina. La warfarina produce un estado de deficiencia de proteína C, que en un medio protrombótico como en TIH II, puede llevar a trombosis microvascular cau-

sada por un desequilibrio transitorio entre los elementos procoagulantes y anticoagulantes. En una serie de pacientes con trombosis venosa profunda secundaria a TIH II, el tratamiento con warfarina se asoció a necrosis de la extremidad afectada. Para evitar esta complicación, el uso de warfarina debe retrasarse hasta que se haya resuelto el cuadro agudo de TIH II, es decir, hasta que el conteo plaquetario retorne a niveles normales.

- No se recomienda transfundir concentrado de plaquetas ya que las complicaciones hemorrágicas son poco frecuentes y puede aumentarse la frecuencia de eventos trombóticos a consecuencia del aumento del sustrato para el desarrollo de la cadena de eventos de la TIH II.

En el manejo de pacientes con TIH II se recomienda tomar en cuenta los siguientes aspectos clínicos:

1. Suspender la administración de heparina: La recuperación plaquetaria no ocurrirá hasta que no se elimine el estímulo antigénico, por lo que debe evitarse cualquier contacto con heparina (soluciones heparinizadas, catéteres endovenosos recubiertos con heparina, etc.). El conteo plaquetario tiende a aumentar dentro de las primeras 24-48 horas luego de detener la terapia con heparina y alcanza valores normales en los siguientes 4-5 días, aunque la IgG dependiente de heparina y las pruebas serológicas podrían persistir positivas durante semanas, meses o años. Hay datos limitados referentes a la eficacia de suspender la heparina como única estrategia para prevenir trombosis y mortalidad asociada a TIH II. Muchos de los pacientes con sospecha de TIH II requerirán continuar con alguna forma de anticoagulación, ya sea por el proceso trombótico original por el cual se inició la heparina o para el tratamiento de las complicaciones trombóticas asociadas a la TIH.
2. Heparinas de bajo peso molecular: No se recomienda su utilización en el manejo de pacientes con TIH, ya que un 25-80% de éstos presentarán reactividad cruzada con los anticuerpos heparina-dependientes. En ausencia de otras opciones para anticoagulación, pueden utilizarse si previamente se descarta por agregometría la existencia de reactividad cruzada.
3. Heparinoides de bajo peso molecular: El Danaparoides sódico (Organon) es una mezcla de glucosa-

minoglicanos con actividad predominantemente anti-factor Xa. Se ha reportado un 10-20% de reactividad cruzada con el anticuerpo dependiente de heparina, por lo que es recomendable descartarla antes de iniciar su uso como alternativa a la heparina. Su metabolismo es exclusivamente por vía renal, tiene una vida media prolongada, su efecto no es revertido con protamina, es difícil su monitorización y se ha asociado a sangrado excesivo. Estas consideraciones son importantes en ciertos escenarios, como en el caso de su utilización en cirugía cardíaca.

4. Ancrod: Es un potente anticoagulante que, al separar el fibrinógeno A del fibrinógeno, resulta en un producto inestable que es rápidamente removido de la circulación. No inhibe la generación de trombina, por lo que no está indicado en cuadros agudos de TIH II. Su efecto antifibrinógeno puede monitorizarse con mediciones seriadas del fibrinógeno circulante. Es inmunológicamente distinto a la heparina por lo que no causa trombocitopenia por este mecanismo. Su efecto puede revertirse utilizando un antídoto específico preparado comercialmente o con la administración de fibrinógeno. Se ha recomendado en pacientes estables, asintomáticos, con antecedente previo de TIH II que requieran anticoagulación.
5. Inhibidores directos de la trombina: Representan la mejor alternativa para anticoagulación en pacientes con TIH II. Al no tener semejanza estructural con la heparina no presentan reactividad cruzada con los anticuerpos heparina-dependientes. Actúan independientemente de cofactores tales como la AT III y, a diferencia de la heparina, pueden inhibir la trombina que se encuentra dentro del coágulo. En este grupo de drogas se incluye la hirudina, la hirudina recombinante (Lepirudina), el hirulog y el argatroban. Su respuesta predecible dependiente de la dosis, su corta vida media, monitorización segura con el TPTa o el ACT, eficacia antitrombótica, mínimo riesgo de sangrado y rápida restauración de la hemostasia a niveles normales con la discontinuación de la terapia las convierten en una opción atractiva, en especial en cirugía cardíaca.
6. Agentes antiplaquetarios: Se han recomendado empíricamente como coadyuvantes a la terapia en casos de TIH II, en especial en situaciones en las que se requiera continuar o reiniciar la terapia con heparina. Tal es el caso de los pacientes con anti-

cuerpos heparina-dependientes a los que se les va a realizar cirugía cardíaca con heparinización completa. Sin embargo, las experiencias reportadas no han sido consistentes en cuanto a este efecto protector. Las prostaglandinas (PGI₂, PGE₁) así como el Iloprost, un análogo sintético, han permitido la administración segura de heparina en cirugía cardíaca y en procedimientos vasculares en pacientes con diagnóstico de TIH II. En algunos estudios *in vitro* se ha encontrado que el anticuerpo monoclonal al receptor plaquetario GPIIb/IIIa previene la agregación plaquetaria mediada por heparina, aunque no todos los resultados han sido consistentes.

7. Plasmaféresis: Se requieren varias sesiones de plasmaféresis (5 o más) para remover todos los depósitos de IgG.
8. El uso de altas dosis de inmunoglobulinas puede prevenir la activación plaquetaria asociada a la heparina, posiblemente por inhibición competitiva de la IgG anti H-PF4.
9. Puede estar indicada una trombectomía o embolectomía en los casos en que peligre la viabilidad de la extremidad afectada. La colocación de filtros de vena cava inferior se ha asociado con trombosis por encima del sitio de colocación del filtro. Hay reportes aislados del uso de agentes fibrinolíticos (estreptocinasa, urocinasa) en pacientes con TIH II y trombosis.
10. En general, los pacientes con historia de TIH deberían evitar cualquier forma de reexposición a la heparina por el resto de sus vidas. Sin embargo, muchos de estos pacientes requerirán alguna forma de anticoagulación. Si las terapias alternativas a la heparina no están disponibles o no son aplicables a la condición del paciente, se ha utilizado una combinación de dextrán, aspirina y warfarina, aunque la eficacia de esta estrategia no ha sido determinada.

Posología de algunos de los fármacos alternativos en el tratamiento de la TIH II

Danaparoid: Actividad anti-Xa indirecta (heparinoide). Vida media de 24 horas. No se dispone de antídoto. Reacción cruzada con heparina (fracaso terapéutico) en menos del 10% de casos. (Reacciones cruzadas en el laboratorio más frecuentes pero sin interés clínico).

Dosis profiláctica: 750 U aFXa cada 12 o cada 8 horas. Se debe reservar para casos de HIT sin complicaciones trombóticas y en los que exista claro riesgo hemorrágico, de lo contrario usar dosis terapéutica.

Terapéutica: Bolo de 2,000-2,500 U; perfusión de 200 U/h. Tiene un amplio margen terapéutico pero si se requiere control se medirá la actividad aFXa.

Fondaparinux: No presenta reacción cruzada *in vitro* frente a los anticuerpos de la TIH. No hay casos de TIH en los pacientes incluidos en los estudios realizados. No se dispone de datos clínicos sobre su uso en TIH pero puede ser una opción razonable.

Lepirudina: Antitrombina directa (hirudina recombinante). Vida media de 1 a 2 horas en perfusión I.V. en sujetos sanos, pero dependiente de la función renal. No se dispone de antídoto. No presenta reacción cruzada *in vivo* ni *in vitro*.

Dosis profiláctica: 0.1 mg/kg/h IV en perfusión continua con control por TTPa (1.5-2).

Tratamiento: Bolo de 0.4 mg/kg IV seguido de 0.15 mg/kg/hora en perfusión continua con control por TTPa.

Dada la variabilidad en la respuesta individual, dependiente de forma especial de la función renal, y el riesgo de hemorragia en caso de acumulación, se recomienda no utilizar el bolo inicial excepto en casos de trombosis extensas y graves.

(Si la creatinina sérica se encuentra entre 1.6-2.0 mg/dL reducir la perfusión en un 50% y en un 70% si está entre 2.1 y 3.0 mg/dL.

Con creatinina > 6.0 mg/dL: bolos de 0.1 mg/kg a días alternos o cuando el TTPa sea < 1.5).

Si se precisa cirugía u otros procedimientos cruentos, suspender la perfusión 6 horas antes y comprobar la corrección del TTPa previamente al procedimiento, si persiste prolongado esperar hasta las 10 horas.

Referencias

1. Hirsh J. Laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 1003.
2. Hirsh J, Heddle N, Kelton JG. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. *Arch Intern Med* 2004; 164(4): 361-9.
3. Hirsh J. New anticoagulants. *Am Heart J* 2001; 142(2 Suppl): S3-8. Review.
4. Shuster TA, Silliman WR, Coats RD, Mureebe L, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: twenty-nine years later. *J Vasc Surg* 2003; 38(6): 1316-22.
5. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; Suppl 1: S7-15. Review.
6. Wallis DE, Quintos R, Wehrmacher W, Messmore H. Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 1999; 116(5): 1333-8.

7. Calaites JG, Liem TK, Spadone D, Nichols WK, Silver D. The role of heparin-associated antiplatelet antibodies in the outcome of arterial reconstruction. *J Vasc Surg* 1999; 29(5): 779-85; discussion 785-6.
8. Walenga JM, Bick RL. Heparin-induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. *Med Clin North Am* 1998; 82(3): 635-58. Review.
9. Wilde MI, Markham A. Danaparoid. A review of its pharmacology and clinical use in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Drugs* 1997; 54(6): 903-24. Review.
10. Slaughter TF, Greenberg CS. Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: implications for perioperative management. *Anesthesiology* 1997; 87(3): 667-75. Review.

Correspondencia:

Nilson Agustín Contreras Carreto
Fundación Clínica Médica Sur. 3er piso
de Hospitalización.
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra.
Delegación Tlalpan. CP: 14050, México, DF.

