

Trombocitopenia inducida por heparina de bajo peso molecular

Low-molecular-weight heparin induced thrombocytopenia

Viviana Olaya Colorado¹, Juan David Vélez², Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas³, Juan Felipe Combariza³

RESUMEN

Se presentan dos casos de trombocitopenia inducida por heparina de bajo peso molecular, confirmados clínica y serológicamente, manejados con fondaparinux.

Palabras clave: heparina; trombocitopenia.

ABSTRACT

We present two cases of low-molecular-weight heparin induced thrombocytopenia, confirmed both clinically and serologically, managed with Fondaparinux.

Keywords: heparin; thrombocytopenia.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación inmune que amenaza la vida de los individuos que la padecen y los predispone a eventos trombóticos, tanto venosos como arteriales^{1,2}. Se estima que 1 de cada 100 pacientes que recibe heparina no fraccionada presentan una trombocitopenia inmune y sufrir un evento trombótico cuando el tratamiento es por, al menos, cinco días¹. En general, se acepta que la incidencia varía desde 0.5-5% (esto depende del tipo de heparina utilizada, es mayor con la heparina no fraccionada) hasta 10 veces más^{2,3}.

Si se tiene en cuenta que la mayoría de los pacientes hospitalizados tienen profilaxis antitrombótica, la incidencia de la condición es alta y una de las reacciones a medicamentos más comunes en estos pacientes. Las heparinas son uno de los medicamentos más empleados en la práctica clínica. Se estima que en Estados Unidos se usa más de un trillón de unidades al año en más de 12 millones de pacientes tratados por año³; esto determina que, anualmente, hay más o menos unos 600 000 mil casos nuevos de TIH en Estados Unidos, de los cuales más 30 000 presentan complicaciones trombóticas⁴.

1 Médica internista. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

2 Médico, residente de medicina interna. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

3 Médico internista, hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: Viviana Olaya. Correo electrónico: viviolayac@hotmail.com

Fecha de recibido: 29 de marzo de 2011

Fecha de aprobado: 29 de agosto de 2011

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso clínico No. 1

Mujer de 74 años, sin antecedentes personales relevantes. Consultó por cuadro clínico de varios meses de evolución de pérdida de peso, astenia y adinamia; además, con masa en mama izquierda. Se hizo biopsia de mama que reportó carcinoma ductal infiltrante de alto grado, grado histológico 3, grado nuclear 3, con compromiso intravascular. En el tamizaje inicial se encontró compromiso polioestótico y hepático.

Ingresó a la institución por somnolencia, vómito en varias ocasiones y disminución del volumen urinario. Se diagnostica hipercalcemia maligna y se inicia el manejo. Durante la estancia presentó disminución del recuento plaquetario por lo cual se le realizaron estudios de trombocitopenia; el estudio de médula ósea reportó mieloptisis. Se evidenció, además, trombosis venosa profunda (TVP) por lo que se le puso anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Después de 7 días de uso de HBPM, el conteo de plaquetas desciende aún más (Tabla 1) por lo que se sospechó TIH, se suspende el medicamento y se inicia fondaparinux, con lo que mejora el recuento plaquetario. Se estudia para anticuerpos contra el complejo heparina - factor 4 plaquetario, los cuales fueron positivos (Resultado= 2.99; Interpretación: negativo <0.40, positivo 0.40-0.99, positivo alto >1). Al final, el recuento de plaquetas retornó a lo basal después de 5 días de la suspensión de la heparina (Tabla 1).

Dentro de los paraclínicos, en la Tomografía (TAC) de abdomen total con contraste se reporta

una lesión hipodensa de forma redondeada, de contornos bien definidos, localizada en el segmento hepático VI. Esta lesión sugiere metástasis. En la ventana para estructuras óseas, se identifican múltiples lesiones líticas en la totalidad de las estructuras óseas, compatibles con metástasis. En la AngioTAC de tórax se encuentra: arteria pulmonar de 31 mm de diámetro, cámaras cardíacas aumentadas de tamaño y líquido pleural bilateral.

En los resultados de histopatología se reporta: carcinoma ductal infiltrante, con contenido de mucina intracitoplasmática, de alto grado GH3, con compromiso intravascular; receptores estrogénicos y progestacionales negativos; Ki 67 30%; y, en médula ósea: compromiso por adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Caso clínico No. 2

Hombre de 43 años con fractura traumática de tibia y peroné izquierdo que requirió manejo quirúrgico y ocho días después consultó por edema y calor en miembro inferior izquierdo. Al ingreso se documentó trombocitopenia y se sospechó TIH puesto que en la hospitalización previa había recibido tromboprolifaxis con HBPM (Tabla 2), aunque no se tenía recuento plaquetario basal de dicha hospitalización. Con los hallazgos del doppler de miembros inferiores (aumento del diámetro de vena ilíaca externa, femoral común, superficial, poplítea y safena interna), se documenta trombosis venosa profunda y superficial de miembro inferior izquierdo. Se cambió el manejo antitrombótico por fondaparinux y el recuento plaquetario aumentó en una semana (Tabla 2).

Tabla 1. Evolución del recuento de plaquetas en el paciente del caso clínico No.1.

Día	Ingreso	+10 días HBPM*	+11 días HBPM	Final HBPM	+3 días fondaparinux	+7 días fondaparinux	+9 días fondaparinux
Recuento plaquetario/mm ³	283 000	143 000	50 000	13 000	41 000	64 000	151 000

*HBPM: Heparina de bajo peso molecular

Tabla 2. Evolución del recuento de plaquetas en el paciente del caso clínico No. 2.

Día	Ingreso	+10 días HBPM*	+11 días HBPM	Final HBPM	+3 días fondaparinux	+7 días fondaparinux	+9 días fondaparinux
Recuento plaquetario/mm ³	Sin dato	58 000	50 000	50 000	73 000	105 000	274 000

*HBPM: Heparina de bajo peso molecular

Los anticuerpos contra el complejo heparina - factor 4 plaquetario fueron positivos (Resultado= 1.77; Interpretación: negativo <0.40, positivo 0.40-0.99, positivo alto >1).

DISCUSIÓN

Ambos pacientes reportados desarrollaron la trombocitopenia en los primeros seis días después del inicio de la anticoagulación con heparina y se siguió el curso clínico reportado en la literatura para esta entidad. Los pacientes habían recibido profilaxis antitrombótica con HBPM e iniciaron con el descenso progresivo del recuento plaquetario.

No hay diferencia en el tipo de HBPM según lo reportado en la literatura, por lo que se considera que cualquiera de estas heparinas puede desencadenarla^{1,2}. En el caso de la paciente No. 1, el detrimento del recuento plaquetario fue atribuido a la mieloptisis y en el caso del paciente No. 2, la dificultad radicaba en no tener recuento plaquetario previo. Los dos pacientes tenían factores de riesgo para presentar un fenómeno trombótico; malignidad, para la paciente No. 1 y, reposo prolongado y fractura para el paciente No. 2. Ambos pacientes presentaron TVP después de la exposición a la heparina, lo que está en relación con un riesgo de casi nueve veces más de desarrollar este tipo de episodios^{1,2}. Los dos eventos de TIH se presentaron en pacientes manejados con HBPM. La incidencia de TIH es menor con HBPM que con heparina no fraccionada, según los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, en el que incluyeron 665 pacientes donde se comparaba el tratamiento

con heparina no fraccionada versus HBPM, en el cual se encontró que ninguno de los pacientes en el grupo de la HBPM presentó la condición mientras que 2.7% del grupo de la heparina no fraccionada lo presentaron⁴. No hay estudios que diferencien el tipo de HBPM.

Por definición, los pacientes con esta patología presentan recuentos plaquetarios inferiores a 150 000/mm³ o descenso del 50% o más de la línea basal luego del inicio del medicamento^{1,2}. Este fenómeno se conoce desde 1941, cuando Copley y Robb observaron trombocitopenia en perros tratados con heparina y luego, empezaron a aparecer reportes en humanos⁵. El espectro clínico es variable, desde individuos asintomáticos hasta pacientes con trombosis. El riesgo de trombosis en estos pacientes es alrededor del 30%; sin embargo, no todos los pacientes con anticuerpos contra el factor 4 plaquetario padecerán de TIH, aún más, la mayoría no la presentan⁶.

Los criterios para el diagnóstico de TIH son¹⁻³:

1. Exposición a heparina >5 días
2. Trombocitopenia relativa (descenso del recuento de plaquetas del 50% respecto al basal) o trombocitopenia absoluta (descenso del recuento de plaquetas por debajo de 100-150 x 10⁹/L)
3. Ausencia de otras causas de trombocitopenia
4. Nuevos episodios de trombosis, o extensión de trombosis pre-existentes, a pesar de estar recibiendo tratamiento con heparina
5. Confirmación por pruebas de laboratorio
6. Retorno a un recuento plaquetario normal cuando la heparina es discontinuada

Los dos pacientes descritos cumplían los criterios diagnósticos (exposición a heparina por más de cinco días, descenso del recuento de plaquetas y ausencia de otras causas de trombocitopenia) y se documentaron los anticuerpos contra el complejo heparina - factor 4 plaquetario.

El diagnóstico definitivo se establece con las pruebas serológicas (heparina - factor 4 plaquetario), cuya exactitud diagnóstica es: sensibilidad 97%, especificidad 86%, valor predictivo positivo 13-93% y valor predictivo negativo superior a 95%^{3,7}.

Cuando se hace el diagnóstico de TIH, lo primero es suspender la medicación y evaluar otros esquemas terapéuticos para resolver el riesgo de presentar nuevos eventos o tratar aquellos ya establecidos. El uso de warfarina no es recomendable para el manejo de esta condición puesto que, paradójicamente, puede empeorar los episodios de trombosis y causar gangrena venosa y necrosis de piel^{8,9}.

Dentro de las alternativas terapéuticas que se tienen para el tratamiento de la TIH se encuentran los inhibidores directos de la trombina, entre los que se encuentran: el argotrabán, la lepirubina y la bivalirudina; sin embargo, sólo los dos primeros han sido estudiados en el manejo de pacientes con TIH. Estos inhibidores directos de la trombina mejoran la trombocitopenia y previenen los episodios de trombosis en los pacientes con TIH¹⁰. Otros medicamentos que hay disponibles son el danaparíode y el heparinoide, pero se han reportado casos de reacción cruzada del danaparíode con los anticuerpos anti-factor 4 plaquetario, lo que contraindica su uso en estos pacientes¹¹.

Cuando se sospechó el diagnóstico de la TIH en los pacientes descritos, se discontinuó la heparina y se inició fondaparínux, un inhibidor indirecto del factor X, el cual es más selectivo que otros medicamentos de este grupo¹². Se ha planteado que el fondaparínux tiene una reactividad cruzada contra los anticuerpos anti-factor 4 plaquetario; sin embargo, no se han

presentado cambios en el recuento plaquetario cuando se usó como profilaxis en pacientes que habían tenido un antecedente de TIH o para tratamiento en aquellos con un episodio documentado¹³. Se describe en la literatura que el fondaparínux no tiene interacción con los anticuerpos contra el factor 4 plaquetario por ser un compuesto de menor peso molecular y por tener menos grupos sulfoxi, lo que lo hace menos negativo y con menor afinidad por los anticuerpos^{14,15}. El fondaparínux es un medicamento que tiene una rápida acción (2 a 2.6 horas) y es 100% disponible cuando se aplica por vía subcutánea¹⁶. Tiene una vida media de 17 a 21 horas y su eliminación es renal; es por esto que se prefieren otras opciones terapéuticas en pacientes con depuraciones menores de 30 ml/min. Los eventos adversos asociados con este medicamento son: trombocitopenia no mediada por el sistema inmune, alteración del perfil hepático y sangrado mayor. Otra limitación para el uso de fondaparínux es que no se dispone de un medicamento que tenga una acción que reverse su efecto^{17,18}.

Nuestros pacientes se trataron con fondaparínux, por la disponibilidad del medicamento; sin evidencia clínica de ninguna de las complicaciones descritas y con una recuperación de la trombocitopenia en los primeros 15 días del tratamiento. Se sugiere el uso del fondaparínux como alternativa terapéutica en pacientes con TIH y trombosis asociadas que disminuye el riesgo de nuevos episodios de trombosis y la mortalidad. Sin embargo, hacen falta estudios clínicos que avalen su uso como primera línea.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2008; 6 (Suppl):340s-80s.
2. Cuker A. Recent advances in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2011 Sep; 18(5):315-22.
3. Warkentin TE. HIT paradigms and paradoxes. *J Thromb Haemost*. 2011; 9:105-117.
4. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18; 332(20):1330-5.
5. Hong MS, Amanullah AM. Heparin-induced thrombocytopenia: a practical review. *Rev Cardiovasc Med*. 2010; 1(1):13-25.
6. Levy J, Hursting M. Heparin induced thrombocytopenia, a protrombotic disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21:65-68.
7. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte- Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111:700-6.
8. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, Johnston MA, Russett JI, Kelton JG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997; 127:804-812.
9. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, *et al*. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med*. 2004; 164:66-70.
10. Greinacher A. Lepirudin for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, 3. ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004. p. 397-436.
11. Chong BH, Magnani HN. Danaparoid for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview. In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*, 3. ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:p.371-396.
12. Beck A, Oertel M, Valgus J. Fondaparinux and the management of heparin induced thrombocytopenia: the journey continues. *Am Pharmacother*. 2009; 43: 1636-46.
13. Efrid L, Kockler D. Fondaparinux for treatment and prophylaxis of heparin induced thrombocytopenia. *Am Pharmacother*. 2006; 30:1383-87.
14. Dager W, Andersen J, Nutescu E. Special considerations with fondaparinux therapy: heparin induced thrombocytopenia and wound Healing. *Pharmacotherapy*. 2004; 24:88s-94s.
15. Ahmad S, Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Wood JJ, Herbert JM, *et al*. Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999; 5:259-66.
16. Warkentin TE. Agents for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24: 755-75.
17. Shaikh N. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Emerg Trauma Shock*. 2011; 4(1):97-102.
18. Papadopoulos S, Flynn JD, Lewis DA. Fondaparinux as a treatment option for the heparin induced thrombocytopenia. *Pharmoterapy*. 2007; 27:921-26.