

#### EN REFERENCIA AL ARTÍCULO:

Subestimación del dosaje de heparina de bajo peso molecular en una deficiencia adquirida de antitrombina. A propósito de un caso.

PUBLICADO EN EL VOL 19 N° 2

Carlos Fondevila

Médico Hematólogo - Clínica Bazterrica. CABA

c\_fondevila@hotmail.com



CORREO  
DE LECTORES

HEMATOLOGÍA  
Volumen 19 n° 3: 286-287  
Septiembre - Diciembre 2015

#### Sr. Editor

Numerosas publicaciones han mostrado que, en pacientes con cirrosis que reciben enoxaparina, el efecto anti Xa es menor al esperable. He leído con sumo interés el artículo de Rosa C, Zirpoli M, Colimodio D, Grabow S, Trucco J, Montes de Oca V, Mendizabal M, Chazarreta D, Rojas M, Aris Cancela M.<sup>(1)</sup> Entiendo que el mismo concluye que, en pacientes con hepatopatía y antitrombina (AT) espontáneamente baja, la medición de la actividad anticoagulante de heparina de bajo peso molecular (HBPM) por métodos cromogénicos sin el agregado de AT exógena arroja resultados falsamente bajos de anti Xa.

Tengo 2 preguntas y una reflexión para compartir con los autores:

1. In vivo, ¿cómo se explica que tras la infusión de plasma fresco congelado (PFC) no se lograron niveles adecuados de actividad anti Xa?
2. In vitro, ¿cómo se explica que las mezclas  $\frac{1}{2}$  y  $\frac{1}{4}$  del día 22-5 no arrojaron actividad anti Xa medible a pesar de AT en esas mismas mezclas de 68% y 83% (Tabla II)?
3. La evidencia publicada sugiere no monitorear la actividad anti Xa en cirrosis.<sup>(2)</sup> Las recomendaciones actuales de cuándo monitorear niveles de aXa no incluyen a la hepatopatía ni a la cirrosis. ¿Deberían? Las conclusiones del caso mostrado por Rosa C, Zirpoli M, Colimodio D, Grabow S, Trucco J, Montes de Oca V, Mendizabal M, Chazarreta D, Rojas M, Aris Cancela M., así como su opinión de que se necesitan más estudios para validar la utilización de las pruebas de mezcla, parecerían apuntar a ello. Sin embargo, entiendo que hay grandes diferencias entre este caso de trombosis venosa (TV) portal en hepatopatía no cirrótica y las publicaciones acerca de cirrosis avanzada citadas por los autores. En éstas, muestras de plasma obtenidas de pacientes con cirrosis y adicionadas con enoxaparina, también mostraron niveles reducidos de AT y/o aXa, pero el efecto anticoagulante fue similar al de controles<sup>(2)</sup> mientras que la generación de trombina estaba aumentada:<sup>(3)</sup> en esta situación es fácil imaginar el riesgo potencial de aumentar la dosis de (HBPM) mientras se persigue “un nivel de aXa”. También el caso actual mostró niveles bajos de actividad aXa in vivo, probablemente consecuencia de que la enoxaparina sólo dispuso como mordiente de la poca AT ofrecida por el remanente de hígado funcional. El valor disminuido de aXa anticiparía un menor efecto anticoagulante REAL de esa masa de HBPM en esa paciente. En personas normales, y aún en deficitarios congénitos o adquiridos de AT sin hepatopatía, dicha situación hubiera justificado aportar AT o aumentar la dosis de HBPM. Si bien inicialmente los autores

hicieron ambos, luego se arrepintieron al encontrar que, en condiciones normalizadas de asequibilidad de AT, el efecto anti Xa aumentaba hasta alcanzar valores terapéuticos. Este hallazgo *in vitro*, ¿era trasladable a lo que estaba ocurriendo dentro de la paciente? La información ofrecida por los autores no permite comprobarlo. Por mi parte, entiendo que no. Al menos no hasta tener más datos. En TV portal o en hepatopatía no cirrótica, recién luego de comparar la actividad aXa con pruebas que midan el potencial procoagulante global (ej., tiempo de protrombina diluido o potencial endógeno de trombina) sabremos con certeza si es necesario medir actividad anti Xa, si conviene hacerlo en condiciones normalizadas de disponibilidad de AT, si debe mantenerse la dosis usual de HBPM o, por el contrario, la dosis debe incrementarse y si, finalmente, de esto se desprende mayor eficacia o menor sangrado. Mientras tanto, la más sencilla posología de ajustar la dosis terapéutica de HBPM al peso del paciente parece suficiente.

1. Rosa C, Zirpoli M, Colimodio D, Grabow S, Trucco J, Montes de Oca V, Mendizabal M, Chazarreta D, Rojas M, Aris Cancela M. Subestimación del dosaje de heparina de bajo peso molecular en una deficiencia adquirida de antitrombina. A propósito de un caso. *Hematología* 2015;19:105-111
2. Lisman T, Porte R. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:1063
3. Senzolo M, Rodríguez-Castro KI, Rosetto V y col. Increased anticoagulant response to low molecular weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012;10:1823-1829.

**Carlos Fondevila**

#### RESPUESTA DE LOS AUTORES DEL ARTÍCULO COMENTADO

##### **Sr. Editor**

Agradecemos el interesante y profundo análisis realizado por el Dr. Fondevila.

En respuesta a la pregunta 1, la infusión de plasma fresco congelado podría no haber provocado un cambio suficiente en el nivel de antitrombina (AT) *in vivo*, que permitiera la detección de la actividad anti-Xa *in vitro*, con el método usado en nuestro laboratorio, sin agregado exógeno de AT.

En lo que respecta a la pregunta 2, nuestra hipótesis es que a bajos niveles de actividad anti-Xa, que corresponde a elevados valores de absorbancia del método cromogénico utilizado, tendríamos la mayor interferencia por la presencia de la severa hiperbilirrubinemia de la paciente. Al diluir la muestra con valor no cierto pero potencialmente bajo de anti-Xa, no pudimos recuperar los niveles de actividad porque por el efecto de la dilución llegamos a los límites de detección del método. Esto significa que nos manejábamos con dos potenciales limitantes: 1) la concentración de AT que se corrigió de forma exógena y la 2) la severa hiperbilirrubinemia; al realizar múltiples diluciones para minimizar el efecto de interferencia de la coloración del plasma para el método cromogénico, la actividad anti-Xa (desconocida y potencialmente baja) disminuyó a niveles que por el método usado resultaron indetectables, a pesar de haber logrado una concentración de AT adecuada *in vitro*. Debemos considerar que todas estas pruebas tuvieron una evolución dinámica en el postquirúrgico de esta paciente oncológica con bajo peso, que fue mejorando clínicamente; asimismo otras variables como el volumen de distribución (edema, ascitis) y la hipoalbuminemia podrían haber afectado la actividad anti-Xa.

En respuesta a la reflexión 3, coincidimos con Ud. que en cirróticos las pruebas que miden la generación de trombina objetivan mejor el balance hemostático del paciente y quizás a través de las mismas podríamos monitorear la terapéutica, si bien se requieren estudios que lo avalen.

Para finalizar queremos señalar que este trabajo se basó en la descripción de un caso clínico particular, en el que se mostraron todos los datos obtenidos y la conclusión solamente se refiere al caso en cuestión, ya que sería erróneo generalizarla sin antes hacer un estudio con un mayor número de pacientes en las mismas condiciones de deficiencia adquirida de antitrombina.

**Claudio Martín Rosa**

*Bioquímico*

*Laboratorio del Hospital Universitario Austral.*

*Pilar: Buenos Aires*