

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Cecilia Colorio

Hematología, Fundación Favalaro, Hospital Universitario, C.A.B.A

ccolorio@ffavaloro.org



REVISIÓN

SUPLEMENTO, Vol. 16: 25-28
Año 2012

Es un efecto adverso frecuente y severo que puede observarse durante el tratamiento con heparinas. Se puede dar en 1 a 5% de pacientes bajo tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) y es menos frecuente con HBPM o cuando se usa HNF como profilaxis.

Aproximadamente el 30 a 50% de pacientes con TIH desarrollará trombosis sintomática (arterial o venosa). El riesgo trombótico aumenta cuanto menor sea el recuento plaquetario y persiste más allá de la normalización del recuento.

Para diagnóstico de TIH siempre se deberán descartar otras causas de trombocitopenia. Tener presente que el 30 a 50% de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos cursa con plaquetopenia en algún momento de su evolución.

FISIOPATOLOGÍA

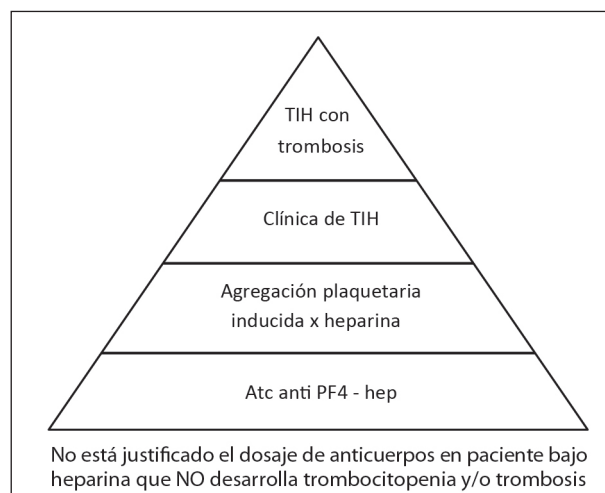
Se acepta un mecanismo inmune, por formación de anticuerpos anti PF4-heparina.

El PF4 es liberado de los gránulos α luego de la activación plaquetaria. El PF4 se une a la superficie plaquetaria a través de glicosaminoglicanos tales como la heparina. Ésta se une al PF4 y su unión es mayor cuanto mayor la longitud de la heparina. La heparina también induce la formación de anticuerpos (IgG) que se unen a epitopes en el complejo PF4-heparina, a través de su fragmento Fc. Estos inmunocomplejos (IgG-PF4-heparina) son potentes activadores plaquetarios que conducen a la liberación de micropartículas plaquetarias procoagulantes. El

resultado final es una marcada generación de trombina y la subsecuente tendencia trombótica.

EL MODELO "VOLCÁN": RELACIÓN ENTRE ATC ANTI PF4-HEPARINA Y CLÍNICA DE TIH

Sólo un subgrupo de pacientes portadores de anticuerpos IgG antiPF4-hep (detectados por Elisa) tendrá actividad agregante plaquetaria en las pruebas funcionales. Sólo un grupo reducido de éstos presentará clínica de TIH, y de ellos, aproximadamente un 30% desarrollará trombosis.



Diagnóstico clínico: Sistema de Scoring Pre Test que considera las 4 "T" (Warkentin)

4 "T"	2 Ptos	1 pto	0 pto
Trombocitopenia	Descenso > 50% y nadir ≥ 20 000/mm ³	Descenso del 30 a 50% (o > 50% post cirugía) o nadir de 10 a 19000/mm ³	Descenso menor al 30% o nadir < 10 000/mm ³
Timing del descenso plaquetario	Claro inicio entre días 5-10, o dentro del 1er día, si estuvo expuesto en los 30 días previos	Inicio luego del 10 día; descenso en el 1er día con exposición en 1 a 3 meses previos	Descenso antes de los 4 días de inicio de heparina, sin exposición reciente
Trombosis u otras secuelas	Trombosis nueva confirmada, necrosis de piel, reacción sistémica después de bolo de heparina.	Trombosis progresiva o recurrente; lesiones cutáneas eritematosas no necrotizantes; trombosis sospechada no confirmada	No
Otras causas de Trombocitopenia	No aparentes	Posibles	Presentes

Score de 2 puntos: TIH probable, Score de 1 punto: TIH probable, Score de 0 puntos: TIH poco probable

Drogas capaces de provocar trombocitopenia inmune

Frecuente	Anti IIb/IIIa, quinina, quinidina, sulfas, carbamazepina, vancomicina
Menos frecuente	Actinomicina, amitriptilina, amoxi/pipera/naftilina, cefalosporinas, ciprofloxacina, esomeprazol, fentanilo, furosemida, sales de oro, levofloxacina, metronidazol, naproxeno, oxaliplatino, fenitoína, propranolol, propoxifeno, ranitidina, rifampicina, trimetoprima, etc.

Otras causas probables de trombocitopenia

72 hs postoperatorio
Bacteriemia, funguemia
QT ó RT en últimos 20 días
CID
Púrpura postransfusional
Etc.

Tratamientos aprobados x FDA:
Lepidurin-Argatrobán-Danaparoid

Bivalirudina (para cirugía cardiovascular y angioplastia).

Tratamientos disponibles en nuestro medio

- **BIVALIRUDINA:** antitrombótico directo que forma unión reversible con trombina.
Dosis: 1mg/kg en bolo seguido de 2,5 mg/kg/h x 4 hs. Luego 0,2 mg/kg/h x 14-20 hs.
Vida media: 25 min (se metaboliza a nivel renal).

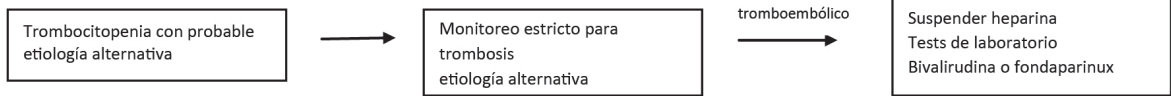
- **FONDAPARINUX:** inhibidor indirecto del factor Xa (pentasacárido sintético de unión a la antitrombina).
Dosis: 7.5 mg entre 50 y 100 kg, 5 mg en menor de 50 y 10 mg en mayor de 100.
Vida media: 17 hs (se metaboliza a nivel renal)

Recomendaciones a tener en cuenta

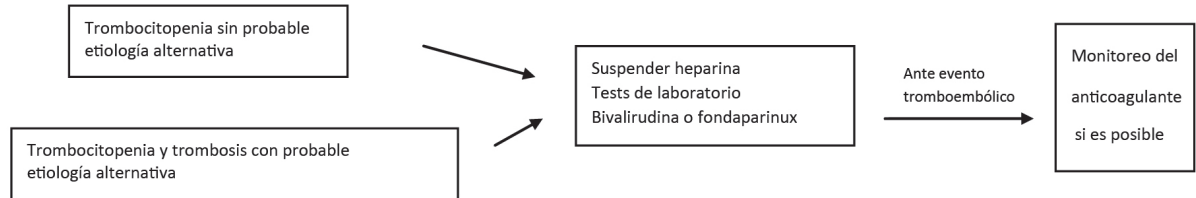
- **Transfusión de plaquetas:** sólo recomendada ante sangrado importante o durante procedimiento invasivo con riesgo de sangrado elevado (grado 2C).
- **Uso de anticoagulantes orales:** se prefiere iniciarlos con recuento plaquetario ≥ 150000/mm³, comenzando a bajas dosis (ej: 5 mg de warfarina) (1C) y preferentemente con 5 días de superposición con el anticoagulante no heparínico previo (1C).
- **Uso de vitamina K:** sólo recomendada si se diagnostica TIH en un paciente bajo efecto dicumarínico (2C).
- **Pacientes con TIH o con anticuerpos positivos que requieran cirugía cardiovascular:** se recomienda utilizar bivalirudina (2C) o postponer, si se puede, la cirugía hasta normalizar plaquetas y negativizar los anticuerpos (2C).
- **Pacientes con TIH que requieran angioplastia:** utilizar preferentemente bivalirudina (2B).
- **Paciente con el antecedente de TIH que cursa actualmente trombosis aguda no relacionada a TIH, con función renal normal:** utilizar fondaparinux y luego superponer dicumarínicos (2C).

CATEGORIZACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO

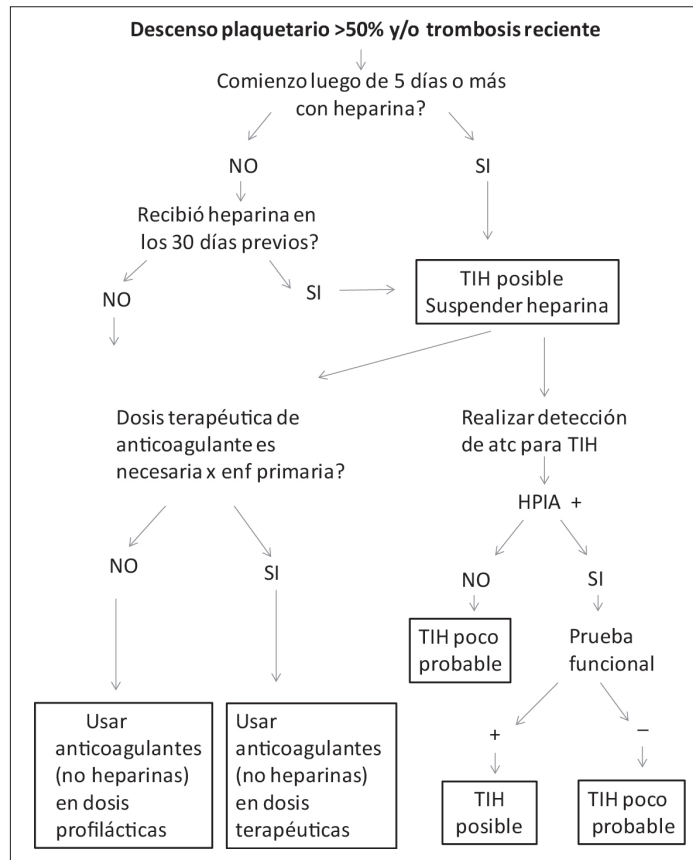
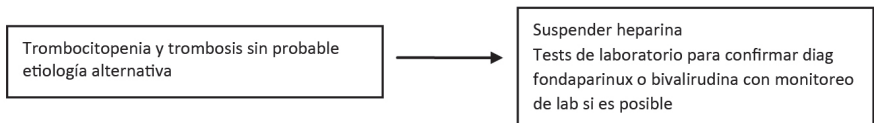
Pacientes de BAJO RIESGO



Pacientes de RIESGO MODERADO



Pacientes de RIESGO ALTO



BIBLIOGRAFÍA

1. Arepally G, Ortel T. Heparin-induced thrombocytopenia. *NEJM* 2006; 355: 809-17.
2. Selleng K, Warkentin T, Greinacher A. heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1165-76.
3. Stribling W, Slaughter T, T, Houle T, *et al.* Beyond the platelet count: heparin antibodies as independent risk predictors. *Am Heart J* 2007; 153: 900-6.
4. Kelton J, Warkentin T. heparin-induced thrombocytopenia: a historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2607-16.
5. Baldwin Z, Spitzer A, Ng V, *et al.* Contemporary standards for the diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Surgery* 2008; 143: 305-12.
6. Shantsila E, lip G, Chong B. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009; 135 (6): 1651-64.
7. Priziola J, Smythe M, dager W. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl): S145-S154.
8. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology* 2010. American Society of Hematology. Education Book Program; 135.
9. Linkins L, Dans A, Moores L, *et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141; e495S-e530S.