

Trombocitopenia con trombosis inducida por heparina.

Thrombocytopenia with thrombosis induced by heparine.

Raez Luis E*.

*Fellow, División de Hematología Oncología, Departamento de Medicina. University of Miami School of Medicine Silvestre Comprehensive Cancer Center. Miami, USA.

SUMMARY

Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis (HITTS) is a syndrome with broad spectrum of clinical features that has been diagnosed with more frequency. Up to 5% of patients exposed to heparin develop some type of manifestations. The etiology is probably related with the development of antibodies against a complex between heparin and platelet factor 4. The mortality is close to 25% in-patients who develop the thrombotic spectrum of the syndrome. This is a review about HITTS and the new alternatives for anticoagulation in experimentation today.

KEY WORDS: Thrombocytopenia, thrombosis, heparin.

INTRODUCCION

El síndrome de trombocitopenia con trombosis inducidas por heparina "STTIH" (HITTS en inglés) fue reconocido clínica y patológicamente como una entidad específica en 1973 luego de numerosos casos reportados (1,2,3,4). Este síndrome es también conocido como el "Síndrome del Coágulo Blanco" debido al importante componente plaquetario en el fenómeno trombótico.

Incidencia

Generalmente hasta 5% de los pacientes que reciben heparina desarrollan trombocitopenia leve y transitoria luego de 5-15 días de iniciada la anticoagulación lo que se ha venido a llamar STTIH tipo I. Un grupo de estos pacientes [10-30%] con trombocitopenias mas importantes y persistentes desarrolla trombosis arterial o venosa dando lugar al STTIH tipo II (5,6,7,8). Sin embargo en los casos de pacientes previamente expuestos a heparina la presentación de este síndrome puede darse en horas (9,10). Estudios de metanálisis parecen indicar que STTIH se presenta más frecuentemente con heparina bovina (11).

Fisiopatología

No existe aun una explicación completamente satisfactoria. Una de las teorías mas importantes postulaba que el suero de pacientes con este síndrome (STTIH) contiene anticuerpos IgG que en presencia de pequeñas cantidades de heparina activa plaquetas normales provocando agregación y liberación de los contenidos de los gránulos.

Con este proceso puede ser revertido por grandes cantidades de heparina se pensó que estos anticuerpos IgG eran específicos para heparina y que formaban complejos inmunes en presencia de ella, cosa que no se pudo comprobar. Actualmente se cree que los anticuerpos IgG son específicos para un complejo formado entre la heparina y el factor plaquetario-4 (FP4), que es una proteína normalmente encontrada en los gránulos alfa cuya función aparente es la unión con heparina (12,13). También se conoce que los anticuerpos pueden ser IgG o IgM y ambos pueden formar complejos con células del endotelio revestidas del FP4, aparentemente debido a que los glicosaminoglicanos del endotelio tienen moléculas similares a heparina (14,15).

Manifestaciones clínicas

Luego de 5-15 días de iniciada la exposición a heparina, 5-10% de pacientes empieza a manifestar trombocitopenia con valores promedio 50,000 x mm³. La aparición de STTIH no está relacionada con la cantidad de heparina administrada ni con la ruta de administración. Existen reportes de STTIH con cantidades de heparina usadas para profilaxis de trombosis venosa profunda o incluso con heparina administrada para mantener la permeabilidad de catéteres venosos (16,17).

Se han descrito casos de trombosis venosas (embolismo pulmonar) así como trombosis arterial (trombosis aórtica e ileofemoral, accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio). También hay reportes de necrosis de piel en el sitio de infusión de heparina así como en otros lugares y Flegmasia Cerulea Dolens. La mortalidad de los pacientes que desarrollan estos fenómenos trombóticos ha sido reportada hasta 25% (18).

Es interesante resaltar que se han descrito casos de STTIH en los cuales el conteo plaquetario normalizó a pesar de seguir administrándose heparina, y estos pacientes nunca desarrollaron fenómenos trombóticos, no se conoce aún la explicación para estos fenómenos (19).

Las complicaciones hemorrágicas de este síndrome son mucho menos frecuentes que las complicaciones trombóticas entre ellas tenemos: hemorragia retroperitoneal, sangrado intestinal, hemorragia intracerebral y sangrado post-operatoria (20).

Diagnóstico

El diagnóstico del STTIH es difícil porque necesita combinar criterios clínicos con pruebas de laboratorio. Criterios clínicos incluyen: sospecha de resistencia a heparina, aumento de plaquetas con discontinuación de heparina, historia de exposición previa a heparina. Criterios de

laboratorio requieren: Trombocitopenia absoluta (menor de 100,000/mm³ o 50% del número normal), perfil de coagulación y fibrinógeno normales (para descartar coagulación intravascular diseminada). Entre las pruebas de laboratorio mas específicas tenemos: un aumento del 20% en la agregación plaquetaria medida óptimamente; asimismo la liberación del C14 serotonina mayor del 6% cuando el suero del paciente es mezclado con suero normal rico en plaquetas en presencia de cantidades pequeñas de heparina, se cree que la sensibilidad de este último test está alrededor del 90% (21,22).

Tratamiento

Ante la presencia de trombocitopenia comprobada y/o trombosis la heparina debe continuarse. El número de plaquetas retorna a su nivel normal usualmente cuatro días después de discontinuar la heparina (23). En algunos pacientes este proceso demora hasta 1-2 semanas, en estos pacientes esta reportado ha las complicaciones trombóticas pueden ocurrir incluso varios días después de discontinuar la heparina (24). Se debe verificar la necesidad absoluta de continuar anticoagulación en el paciente realizándose por ejemplo estudios angiográficos.

Se ha tenido a utilizar warfarina para continuar la anticoagulación con la desventaja de un inicio más lento de anticoagulación y temor de inducir complicaciones trombóticas relacionadas con warfarina (como necrosis de la piel). Actualmente la heparina de bajo peso molecular es una mejor alternativa por tener significativamente menor incidencia de trombosis y trombocitopenia aunque no es completamente segura pues hay reportes de STTIH con ella (15, 25,26).

Entre los nuevos anticoagulantes tenemos:

Heparinoides: Orgarán (Org 10172), PK 10169, Kabi 2165, CY 216 y CY 222, que en vitro dan hasta un 10% de reacción cruzada (agregación plaquetaria) con heparina. A diferencia de los otros heparinoides Orgarán (Org 10172) ha sido probado en vivo satisfactoriamente en 230 pacientes con STTIH sin ningún reporte de reacción cruzada (27).

+Ancrod (Arvin) es un veneno de serpiente con efecto anticoagulante muy rápido que ha venido siendo reportado recientemente con éxito para casos de STTIH luego de cirugía cardiaca (28,29,30).

+Argatroban (Novastatan, MD805) es un nuevo inhibidor sintético de trombina derivado de Larginina, lo que le permite actuar (a diferencia de heparina) en ausencia de antitrombina III. Está aprobado (solamente para el tratamiento de trombosis arteriales crónicas) en Japón desde 1993 (31, 32).

También se está tratando de usar como sucedáneos a la heparina: agentes fibrinolíticos (streptokinasa), Dextrán y el inhibidor del factor de coagulación Xa aún en evaluación (11).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.Fidder E, Jaque LB. The effect of comercial heparin on platlet count. J Lab Clin Med 1948; 33: 1410-23.

2. Weisman RE, Tobin RW. Arterial embolism occurring during systemic heparin therapy. *Arch Surg* 1958; 46: 219-29.
3. Hunter JB, Lonsdale RJ, Wenham PW, Frostick SP. Heparin induced thrombosis: an important complication of heparin prophylaxis for thromboembolic disease in surgery *BMJ* 1993; 307: 53-5.
4. Rhodes GR, Dixon RH, Silver D. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic complications. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 136: 409-416.
5. King DJ, Kelton JG. Heparin – associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 540.
6. Becker PS, Miller VT. Heparin – induced thrombocytopenia. *Stroke* 1989; 20: 1449-59.
7. Bakri UN. Heparin-induced thrombocytopenia syndrome (HITTS), complicated by bilateral femoral arterial thrombosis. *Int J Obstet* 1992; 39: 136-8.
8. Phillips DE, Payne DK and Mills GM. Heparin Induced thrombotic thrombocytopenia. *Ann Pharm* Jan 1994; 28: 43-5.
9. Kearsley JH, Jeremy RW, Coates AS: Leucocytoclastic vasculitis and skin necrosis following subcutaneous heparin calcium. *Aust NZ J Med* 1982; 12: 288-289.
10. White PW, Sedd JR, Nensel RE: Thrombotic complications of heparin therapy, including six cases of heparin induced skin necrosis. *Ann Surg* 1979; 190: 595-608.
11. Warkentin TE, Kelton JG. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*. 1991; 10: 1-34.
12. Greinacher A et al Heparin associated thrombocytopenia: isolation of the antibody and characterization of the multimolecular PF4-heparin complex as the mayor antigen. *Thromb Haemost* 1994; 71: 247-51.
13. Amiral J, Bridey F, Wolf M. Antibodies to macromolecular platelet factor 4 heparin complexes in heparin-induced thrombocytopenia: a study of 44 cases. *Thromb Haemost* 1995; 73: 21-8.
14. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin induced thrombocytopenia are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 81-8.
15. Aster RH. Heparin induce thrombocytopenia and thrombosis. *N Eng J Med* 1995; 332: 1317-22.
16. Laster JL, Nichols WK, Silver D. Thrombocytopenia associated with heparin associated antiplatelet antibodies. *Arch intern Med*. 1989; 149: 2285-7.
17. Bell WR, Royall RM, Heparin – associated thrombocytopenia: a comparasion of three heparin preparations. *N Eng J Med* 1980; 303: 9027.
18. AbuRahma AF, Boland JP, Witsberger T. Diagnostic and therapeutic strategies of white clot syndrome. *Am J Surg* 1991; 162: 175-9.
19. Ansell J, Slepchuk N, Kumar R et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A prospective study. *Thromb Haemost* 1980; 43: 61-65.
20. Laster J, Cikrit D, Walker N, Silver D. Heparin – induced thrombocytopenia: An update. *Surgery* 1987; 102: 760-70.
21. Silver D, Kapsch DN, Edmund KM et al. Heparin-induce thrombocytopenia, thrombosis and hemorrhage. *Ann Surg* 1983; 198: 301-305.
22. Heck HA, Lutchter CL, Falls DG. Fatal thrombocytopenic coagulopathy after cardiopulmonary bypass: Clinicopathologic correlations implicating heparin. *S Med J* 1994; 87: 789-793.
23. Cipolle RJ, Rodvold KA, Seifert R et al. Heparin – associated thrombocytopenia: A prospective evaluation of 211 patients, *Ther Drug Monit* 1983; 5: 205-211.

24. Gree D, Martín GJ, Schoichet SH et al. Thrombocytopenia in a prospective, randomized, double-blind trial of bovine and porcine heparin. *Ann J Med Sci* 1984; 288: 60-64.
25. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 1989; 40: 31.
26. Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995; 332: 330-5.
27. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia, an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: 554.
28. Demers D, Ginsberg JS, Brill – Edwards P. Rapid anticoagulation using ancrod for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1991; 78: 2194.
29. O-Yuarvati AH, Laub GW, Southgate TJ and McGrath LB. Heparinless cardiopulmonary bypass with ancrod. *Ann Thor Sur* 1994; 57(6): 1656-8.
30. Brennan MB, McKean GL. Heparin-induced thrombosis treated with Ancrod. *Can J Surg* 1994; 37(2): 161-4.
31. Matsuo T, Kario K, Suzuki T, Miki T and Sakamoto S. Recanalization of acute occlusion after percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty using a synthetic thrombin inhibitor argatroban. *Fibrinolysis* 1994; 8(1): 74.
32. Sugawara H, Kumon K, Tanaka K, Ego Y, Natio Y, Fujita T. Evaluation of a synthetic thrombin inhibitor MD-805 as anticoagulant after open Heart and vascular surgery. *Jpn J Thoracic Surgery* 1983; 36: 553-7.

Correspondencia:

Raez Luis E
Los Ñandúes 129. Urb. Limatambo – Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: 422-0651.