

ACTUALIZACIÓN SOBRE TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (TIH)

Reunión organizada por Pharmion, SL

Valencia 8 de marzo de 2003

CONCLUSIONES DE LOS PONENTES

Definición del síndrome

- Trombocitopenia marcada (reducción del recuento de plaquetas mayor del 50%) que se inicia generalmente entre los días 5 y 10 del inicio de la administración de heparina.
- El inicio puede ser más precoz si ha existido un previo tratamiento con heparina en los últimos 100 días, pero probablemente no con anterioridad a este plazo.
- Mecanismo inmune.
- Se asocia a complicaciones tromboembólicas importantes en aproximadamente un 50% de los casos, si no se tratan, que pueden ser mortales o requerir amputación de extremidades.
- Las manifestaciones clínicas hemorrágicas, incluso leves, son poco frecuentes aunque el recuento de plaquetas sea muy bajo.

Esta definición corresponde al Tipo II de la clasificación clásica de la TIH. Las reducciones leves del recuento de plaquetas en pacientes tratados con heparina, que comienzan precozmente (sin una previa exposición al fármaco), sin un mecanismo inmunológico, asintomáticas, y que se recuperan rápidamente, incluso sin suspender el tratamiento, constituyen el Tipo I y no serán comentadas por carecer de interés clínico.

Fisiopatología

- Trombocitopenia periférica con trombocitopoyesis normal o aumentada.
- Causada, en la mayoría de casos, por anticuerpos contra complejos PF4-heparina generalmente de tipo IgG.
- El PF4 es liberado por las plaquetas activadas. En condiciones fisiológicas su concentración plasmática es baja y forma complejos con los glicosaminoglicanos (GAG) de la membrana de las células endoteliales.
- La heparina se une al PF4 formando complejos potencialmente inmunógenos.
- La formación de anticuerpos contra PF4-heparina depende de la relación entre las concentraciones de PF4 y de heparina, y de otros factores como el grado de activación plaquetaria (mayor en el paciente quirúrgico) y la longitud de las cadenas de heparina (menor en las HBPM) o su origen porcino o bovino, siendo mayor la frecuencia en el último.
- Los anticuerpos activan a las plaquetas, principalmente uniéndose al receptor FcγRIIa (CD32), liberándose más PF4, lo que mantiene el proceso, y dando lugar a trombocitopenia por agregación plaquetaria, con formación de microvesículas plaquetarias.
- Los anticuerpos también se unen a los complejos formados por el PF4 con los GAG del endotelio, dando lugar a la activación de la célula endotelial, y a la síntesis de factor tisular (TF), lo que unido a la activación plaquetaria origina un estado protrombótico.

Frecuencia

- Globalmente se considera que la incidencia de TIH sería de hasta un 3% para la HNF y de menos del 1% para las 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%).

Manifestaciones clínicas

Complicaciones tromboembólicas

- En el 30 a 40% de los casos en los primeros días (variable en función de si se investiga sistemáticamente la existencia de trombocitopenia o no). Alcanza el 50% a los 30 días si no se trata.

- Tromboembolismo venoso (TEV) con mayor frecuencia: trombosis venosa (TV) en extremidades inferiores, embolia pulmonar, TV de extremidades superiores (5% de los casos), gangrena venosa de extremidades inferiores (favorecida por la administración precoz de antivitaminas K sin cobertura con anticoagulante adecuado, por déficit adquirido de proteína C), gangrena venosa de partes acras, TV cerebral o adrenal (raras).
- Trombosis arteriales en grandes vasos, ictus isquémico, infarto agudo de miocardio.

Amputación de extremidades

- En alrededor del 5% de los casos, a pesar de anticoagulación alternativa adecuada.

Complicaciones hemorrágicas

- Poco frecuentes.
- Hemorragias mucocutáneas, gastrointestinales (graves) o intracraneales.

Mortalidad

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

Diagnóstico

Monitorización de pacientes en tratamiento con heparina: Recuento de plaquetas.

- A partir del 4º día hasta el 10º de tratamiento. A días alternos en pacientes de alto riesgo y sólo 2 veces en este período en el resto.
- En caso de reexposición se iniciará en las primeras 24 horas.
- Sospecha diagnóstica: Reducción del recuento de plaquetas del 50% o mayor sobre el basal, aunque la cifra resultante sea superior a $150 \times 10^9/L$

Diagnóstico clínico

El diagnóstico se deberá basar en las características del síndrome clinicopatológico. Las pruebas para detección de anticuerpos sólo se realizarán cuando la probabilidad clínica de TIH lo justifique.

La probabilidad pre-test está basada en la existencia de una trombocitopenia (reducción del recuento >50%) aparecida en el plazo propio del síndrome tras la administración de heparina. Se refuerza por la presencia de trombosis u otras complicaciones y cuando otras causas de trombocitopenia son improbables.

Por el contrario, la aparición precoz de trombocitopenia (<5 días) sin previa exposición reciente a la heparina (<100 días), la alta probabilidad de otras causas de trombocitopenia y la recuperación del recuento de plaquetas durante el propio tratamiento, indican que el diagnóstico de TIH sea muy poco probable.

Diagnóstico de laboratorio en caso de sospecha

Pruebas funcionales: Activación plaquetaria en presencia de heparina a concentraciones terapéuticas (0,1 – 0,3 U / ml), pero no a altas concentraciones.

- Las más sensibles y específicas son las que utilizan **plaquetas lavadas**. Incluyen la prueba de liberación de ¹⁴C-serotonina, la más utilizada (SRA), la de activación plaquetaria inducida por heparina con control visual de la agregación (HIPA), la prueba de liberación de ATP medida en el lumiagregómetro y la de cuantificación de micropartículas plaquetarias por citometría de flujo. Poseen una mejor correlación clínica que las pruebas inmunológicas y permiten determinar la reactividad cruzada con otras moléculas, pero todas tienen unos elevados requerimientos técnicos y de equipamiento, precisando disponer de un panel de donantes normales seleccionados, por lo que no suelen estar disponibles en la mayoría de laboratorios, realizándose sólo en centros de referencia.
- De las pruebas de activación plaquetaria en **plasma citratado rico en plaquetas** la más común es la de inducción de agregación en plaquetas normales, en presencia del suero del paciente y heparina a baja concentración (0,5 U/ml). Es un test simple pero de escasa sensibilidad y especificidad.

Pruebas inmunológicas: Son técnicamente sencillas y con menor variación interlaboratorio en los resultados, por lo que su utilización es mucho mayor. Debe recordarse, sin embargo, que son más sensibles y menos específicas, pudiendo detectar anticuerpos no asociados a TIH. Hay señalar que la negatividad de estas pruebas inmunológicas no excluye el diagnóstico de TIH.

- La más introducida en nuestro medio es la detección de anticuerpos contra PF4-heparina por inmunoensayo enzimático en fase sólida (ELISA).

- Otra prueba muy sencilla y reproducible, adecuada para determinaciones de urgencia, es el inmunoensayo sobre partículas de gel (ID-H/PF4-PaGIA test – DiaMed), que tiene una sensibilidad intermedia entre la de los métodos inmunológicos comerciales y la de los tests funcionales y una especificidad similar a la de estos últimos.

Un modelo de actuación diagnóstica en la práctica diaria sería el siguiente:

<u>Probabilidad pre-test</u>	<u>Test inmunológico</u>	<u>Actitud diagnóstica</u>
Baja o moderada	Negativo	No TIH
Baja o moderada	Positivo	Sí TIH
Baja o moderada	Dudoso	Revisar cuadro clínico Considerar test funcional
Alta	Positivo	Sí TIH
Alta	Dudoso	Sí TIH
Alta	Negativo	Revisar cuadro clínico Considerar test funcional

Tratamiento

Actitud terapéutica

- La sola existencia de anticuerpos anti-PF4/heparina en un paciente tratado con heparina, que no presenta trombocitopenia ni complicaciones trombóticas, no justifica la sustitución de ésta por otro anticoagulante. Se recomienda mantener la heparina y realizar un recuento de plaquetas cada 2 días durante 6 semanas aproximadamente.
- Cuando la sospecha clínica es alta, se debe sustituir la heparina por un anticoagulante adecuado, sin esperar a conocer el resultado de las pruebas de investigación de anticuerpos, ya que el riesgo de complicaciones trombóticas, amputación o muerte es muy elevado en este período inicial.
- Cuando el paciente presenta una trombocitopenia aislada, sin complicaciones trombóticas, también se debe sustituir la heparina por un anticoagulante adecuado a dosis profilácticas, ya que con la sola supresión de la heparina aparecen complicaciones trombóticas en un 50% de casos al cabo de un mes. Mantener la anticoagulación alternativa al menos hasta que el recuento de plaquetas haya aumentado hasta un nivel de "meseta" estable.
- En caso de complicaciones trombóticas se administrará anticoagulación alternativa a dosis terapéuticas y sobre ella se iniciará la anticoagulación oral que se prolongará de 3 a 6 meses.
- No se debe sustituir la heparina por antivitaminas K aisladas, ya que existe un alto riesgo de complicaciones trombóticas y de gangrena. La anticoagulación oral se iniciará bajo anticoagulación alternativa y es recomendable que tras una sustancial elevación de la cifra de plaquetas.
- Se evitarán las transfusiones de plaquetas.
- No se considera indicada la implantación de filtros de vena cava en la fase aguda de la TIH.

Anticoagulación alternativa

- **Danaparoid (Orgaran®)**

No registrado en España.

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

Profilaxis: 750 U a FXa 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.

Argatroban

No disponible en Europa.

Antitrombina directa.

Fondaparinux (Arixtra®)

Registrado en España pero no para esta indicación.

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 de futuro.

Lepirudina (Refludin®)

Único fármaco aprobado en España (1.999) para esta indicación.

Antitrombina directa (hirudina recombinante).

Vida media de 1 a 2 horas en perfusión e.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

Profilaxis: 0,1 mg/Kg/h e.v. en perfusión continua con control por TTPA (1,5 - 2).

Tratamiento: Bolo de 0,4 mg/Kg e.v. seguido de 0,15 mg/Kg/hora en perfusión continua con control por TTPA (1,5 - 2,5).

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 en suero está 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.

Anticuerpos anti-hirudina

Se presentan en casi la mitad de los pacientes tratados más de 5 días y son más frecuentes en tratamientos de larga duración.

En casi la mitad de los casos dan lugar a un aumento de efecto anticoagulante de la lepirudina que hace imprescindible la monitorización mediante el TTPA. En una menor proporción reducen el efecto anticoagulante.

No producen aumento de nuevos accidentes trombóticos, amputación o hemorragia mayor.

Reacciones anafilácticas

La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) publicó en octubre de 2002 un aviso en el que se recogían 7 casos de reacciones anafilácticas severas sobre un total de unos 35.000 pacientes tratados en 9 países de la UE (aproximadamente el 1: 5.000 de los tratados).

En 6 casos se trataba de reexposiciones.

Fue mortal en 5 de ellos. Todos ellos fuera de la indicación aprobada en ficha técnica.

Varios casos se presentaron en indicaciones no aprobadas (utilización como fármaco antitrombótico fuera de la indicación de tratamiento de la TIH).

La Agencia Española del Medicamento publicó el mismo mes una nota informativa en la que hacía constar que no se había notificado ningún caso de este tipo en España y daba las siguientes recomendaciones para el uso de la lepirudina (Refludin®):

1. El uso terapéutico de lepirudina debe de restringirse a su indicación autorizada, según las pautas y condiciones establecidas en la ficha técnica de la especialidad (TIH).
2. Refludin® puede causar reacciones adversas alérgicas, incluidas las anafilácticas. Por ello debe de interrogarse a aquellos pacientes a los que se vaya administrar, sobre sus antecedentes personales relacionados con este tipo de reacciones, así como la administración previa de Refludin® u otras hirudinas
3. Se han notificado casos de reacciones anafilácticas fatales con Refludin® en pacientes reexpuestos a este medicamento, por lo que deben valorarse las posibles alternativas antes de llevar a cabo la reexposición del paciente a Refludin®.
4. Si se considera necesaria la reexposición, la administración de Refludin® debe de realizarse bajo las condiciones adecuadas que permitan la asistencia inmediata en casos de una posible reacción anafiláctica.
5. Los pacientes deben de ser informados de que han sido tratados con lepirudina y de la relevancia de esta información para futuros tratamientos con este anticoagulante.

Creemos que el cumplimiento de estas recomendaciones mejorará la seguridad del paciente y respaldará la actuación de los facultativos.

Dr. R. Arya – *Kings College Hospital, London UK*

Dr. N. Lubenow – *Ernst-Moritz-Arndt University, Griefswald, Alemania*

Dr. F. Martínez Brotons – *Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona*

Dr. J. Mateo Arranz – *Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*