

## Trombocitopenia inducida por heparina en dosis profilácticas

J. Molina, M. Miralles-Hernández

### THROMBOCYTOPENIA INDUCED BY HEPARIN IN PROPHYLACTIC DOSAGES

**Summary.** Introduction. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an infrequent complication mediated by immunoglobulins and is not dosage dependent. Suspecting HIT to be secondary to prophylaxis with heparins is rarely considered, although its complications can be just as serious. Case report. A 52-year-old male who was electively submitted to a transposition of the tibial tubercle of the left lower limb in order to treat genu varum. On the seventh day after the operation the patient presented clinical signs of a cerebrovascular accident and ischemia in the left lower limb, which required a femoral-popliteal thrombectomy, and two days later above-knee amputation was performed. Analyses revealed a platelet count of  $26,000/\text{mm}^3$ , the remaining coagulation parameters being normal and there were negative determinations of anticardiolipin and antiphospholipid antibodies. Platelet aggregometry showed hypersensitivity to calcium heparin. Since HIT was suspected, its administration was halted and treatment was started with aspirin. The patient later presented extensive sylvian infarction on the left side and signs of mesencephalic compression, which progressed towards cerebral death on the sixteenth day. Conclusions. Although it is infrequent, HIT is a potentially serious complication of heparin therapy at any dosage. Extra care must be taken when the platelet count drops by more than 30% and the advantages of stopping treatment with heparin should be considered. [ANGIOLOGÍA 2004; 56: 427-31]

**Key words.** Fractionated heparin. Heparin-induced thrombocytopenia. Immunoglobulin-mediated thrombocytopenia. Thrombosis.

### Introducción

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación poco frecuente pero conocida del tratamiento con heparina. Este trastorno mediado por inmunoglobulinas no es dosisdependiente y por tanto puede aparecer en dosis anticoagulante, profiláctica e incluso tras la retirada del fármaco [1]. La sospecha de TIH secundaria a esta última circunstancia es raramente conside-

rada. No obstante, las complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas pueden ser igualmente graves. En este artículo se analizan las circunstancias de presentación y evolución posterior de un caso de trombocitopenia inducida por heparina en dosis profiláctica de fatal desenlace.

Asimismo, se revisa el estado actual del conocimiento y posibilidades terapéuticas ante esta yatrogenia potencialmente letal.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital del Mar. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. M. Miralles Hernández. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital del Mar. Pg. Marítim, 25-29. E-08003 Barcelona. E-mail: mirallesm@menta.net

© 2004, ANGIOLOGÍA

## Caso clínico

Un paciente varón de 52 años se sometió de forma electiva a una transposición de la tuberosidad tibial de la extremidad inferior izquierda para el tratamiento de un *genu varo*. Entre sus antecedentes destacaba la presencia de tabaquismo, ulcus gástrico y resección quirúrgica de un tumor paratiroideo benigno. No había historia previa de patología cardíaca ni vasculopatía periférica. El recuento preoperatorio de plaquetas era de 140.000/mm<sup>3</sup>, y el resto de parámetros analíticos (bioquímica y hematología) se hallaban dentro de los límites de la normalidad. De forma profiláctica se le administró heparina cálcica en una dosis de 5.000 UI cada 12 horas.

En el séptimo día postoperatorio, el paciente presentó signos clínicos de accidente vascular cerebral (AVC), con hemiplejía derecha, afasia y hemianopsia homónima. La tomografía axial computarizada (TAC) cerebral inicial y el ecocardiograma no mostraron ninguna lesión cerebral ni alteraciones cardíacas. Los datos de laboratorio revelaron un recuento de plaquetas de 40.000/mm<sup>3</sup>. Ante la sospecha diagnóstica de TIH se suspendió la administración de heparina y se inició tratamiento con aspirina.

El paciente se trasladó a la unidad de cuidados intensivos donde se intubó y se inició ventilación mecánica. Pocas horas después se detectaron signos de isquemia en la extremidad inferior izquierda, por lo que el paciente se sometió a una trombectomía femoropoplítea de urgencia. No obstante, a pesar de la recuperación de los pulsos distales, per-

sistió una hipoperfusión del pie en el postoperatorio. Tras la progresión proximal de la trombosis arterial y debido al mal estado general del paciente se hizo necesario practicar una amputación supracondílea de la extremidad dos días después. Un estudio de coagulación que practicó el Servicio de Hematología en este momento demostró: recuento plaquetario de 26.000/mm<sup>3</sup>, tiempo de protrombina de 69%, tiempo de tromboplastina parcial activado de 30 s, fibrinógeno 250 mg/dL, niveles normales de los factores de coagulación, antitrombina III, proteínas C y S y determinaciones negativas para las serologías de anticuerpos antifosfolípidos. La agregometría plaquetaria mostró una hipersensibilidad a la heparina cálcica.

En los días siguientes, el paciente presentó una disminución progresiva del nivel de conciencia y cambios electroencefalográficos compatibles con la lesión neuronal. Una nueva TAC cerebral demostró un infarto silviano izquierdo extenso y signos de compresión mesencefálica. El cuadro neurológico evolucionó hacia la muerte cerebral, que se diagnosticó al decimosexto día de ingreso. Los órganos del paciente se donaron para trasplante.

## Discusión

La TIH con manifestaciones clínicas isquémicas o hemorrágica es poco frecuente. Afecta aproximadamente al 0,9% de los pacientes que se tratan con heparina. No obstante, su incidencia puede alcanzar el 31% cuando se consi-

deran las formas subclínicas de trombocitopenia transitoria, por lo que, con frecuencia, pasan desapercibidas. Este trastorno mediado por inmunoglobulinas se asocia a complicaciones tromboembólicas en el 18-61% y hemorrágicas en el 5% de los pacientes [2]. Las tasas de mortalidad que se describen pueden llegar hasta el 25%.

La TIH aparece como resultado de la síntesis de anticuerpos inducidos por heparina (AcAH, habitualmente IgG [3]) que se unen al complejo que forma ésta y el factor plaquetario 4 (FP4), que inhibe su efecto. Además, es posible que el receptor plaquetario Fc sea el sitio activo para la unión del anticuerpo con la subsiguiente activación plaquetaria y la aparición de nuevos fenómenos trombóticos o la potenciación de los ya establecidos [4-6].

A pesar de que la trombocitopenia es fácilmente detectable mediante el recuento plaquetario, el riesgo potencial de aparición de TIH suele infravalorarse en los pacientes sometidos a tratamiento con heparina en dosis profilácticas e incluso en aquellos que se tratan con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) [7]. Algunos ensayos clínicos que evalúan HBPM y heparinoides refieren tasas de incidencia de TIH del 3% [8].

La presencia del AcAH puede determinarse mediante agregometría plaquetaria [9]. Esta sencilla prueba consiste básicamente en incubar plasma rico en plaquetas de donante sano con plasma del paciente sospechoso en presencia de una dosis baja de heparina (1 UI/mL). Cuando el AcAH está presente, la agregación puede detectarse mediante un

agregómetro. Es posible excluir un falso positivo determinando si la agregación también aparece cuando al plasma del donante sano o la del paciente se les añade una concentración más alta de heparina (100 UI/mL) [10].

Más recientemente, se han introducido métodos de diagnósticos como la inmunodifusión en gel (Diamed<sup>®</sup>), que permite la detección rápida de la presencia del anticuerpo [11].

No existe una única alternativa a la heparina en aquellos pacientes con TIH que precisen continuar tratamiento anticoagulante [12]. El Org 10172, la aspirina, el iloprost o la hirudina recombinante [13-15] se han propuesto como posibilidades terapéuticas [16]. En este paciente no existía indicación previa de anticoagulación sino profilaxis preoperatoria. Tras la aparición de las complicaciones isquémicas se valoró la administración de hirudina. No obstante, su uso implica también un riesgo hemorrágico, por lo que se descartó su utilización ante el bajo recuento plaquetario y la necesidad de tratamiento quirúrgico inmediato.

La descripción de este caso y, sobre todo, de su rápido y fatal desenlace, pretende demostrar la posible aparición de TIH con complicaciones trombóticas en distintos territorios, aun con la utilización de heparina en dosis profiláctica. La mejor manera de evitar este síndrome consiste en mantenerse alerta cuando se detecta una disminución del recuento plaquetario superior al 30%. Ante esta situación, el tratamiento con heparina debe interrumpirse de inmediato y continuar la anticoagulación con un fármaco alternativo en caso de que sea necesario.

## Bibliografía

1. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502-6.
2. Laster J, Cikrit D, Walker N, Silver D. The heparin-induced thrombocytopenia syndrome: an update. *Surgery* 1987; 104: 763-70.
3. Lindhoff-Last E, Gerdson F, Ackermann H, Bauersachs R. Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001; 113: 886-90.
4. Deitcher SR, Carman TL. Heparin-induced thrombocytopenia: natural history, diagnosis, and management. *Vasc Med* 2001; 6: 113-9.
5. Kikta MJ, Keller MP, Humphrey PW, Silver D. Can low molecular weight heparins and heparinoids be safely given to patients with heparin-induced thrombocytopenia syndrome? *Surgery* 1993; 114: 705-10.
6. Gerotziakas GT, Elalamy I, Lecrubier C, Lebrazi J, Mirshahi M, Potevin F, et al. The role of platelet factor 4 in platelet aggregation induced by the antibodies implicated in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 511-20.
7. Betrosian AP, Theodossiadis G, Lambroulis G, Kostantonis D, Balla M, Papanikolaou M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with pulmonary embolism and disseminated intravascular coagulation associated with low-molecular-weight heparin. *Am J Med Sci* 2003; 325: 45-7.
8. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82.
9. Elalamy I, Lecrubier C, Horellou MH, Conard J, Samama MM. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory diagnosis and management. *Ann Med* 2000; 32 (Suppl 1): S60-7.
10. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67: 27-30.
11. Risch L, Bertschmann W, Heijnen IA, Huber AR. A differentiated approach to assess the diagnostic usefulness of a rapid particle gel immunoassay for the detection of antibodies against heparin-platelet factor 4 in cardiac surgery patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 99-106.
12. Mureebe L, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and management. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36: 163-70.
13. Sun Y, Greilich PE, Wilson SI, Jackson MR, Whitten CW. The use of lepirudin for anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia during major vascular surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 344-6.
14. Dager WE, White RH. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 489-503.
15. Greinacher, H. Völpel, U. Janssens, V. Hach-Wunderle, B. Kemkes-Matthes, P. Eichler, H. et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99: 73-80.
16. Fondu P. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. *Acta Clin Belg* 1995; 50: 343-57.

### TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA EN DOSIS PROFILÁCTICAS

**Resumen.** Introducción. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación poco frecuente, mediada por inmunoglobulinas y no dosisdependiente. La sospecha de TIH secundaria a profilaxis con heparinas raramente se considera, aunque sus complicaciones pueden ser igualmente graves. Caso clínico. Varón de 52 años sometido electivamente a transposición de tuberosidad tibial de la extremidad inferior izquierda como tratamiento de un genu varo. El sépti-

### TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR DOSES PROFILÁCTICAS DE HEPARINA

**Resumo.** Introdução. A trombocitopenia induzida pela heparina (TIH) é uma complicação pouco frequente, mediada por imunoglobulinas e não dose-dependente. A suspeita de TIH secundária a profilaxia com heparinas raramente é considerada, embora as suas complicações possam ser igualmente graves. Caso clínico. Homem de 52 anos de idade submetido electivamente a transposição de tuberosidade tibial do membro inferior esquerdo como tratamento de joelho varo. Ao

mo día postoperatorio, el paciente presentó signos clínicos de accidente vascular cerebral e isquemia en la extremidad inferior izquierda, que requirió trombectomía femoropoplítea y dos días después amputación supracondílea. La analítica reveló un recuento plaquetario de  $26.000/\text{mm}^3$ , con el resto de parámetros de coagulación normales y determinaciones negativas de anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípido. La agregometría plaquetaria mostró hipersensibilidad a la heparina cálcica. Ante la sospecha de TIH se suspendió su administración y se inició tratamiento con aspirina. Posteriormente, el paciente presentó infarto silviano izquierdo extenso y signos de compresión mesencefálica, que evolucionó hacia la muerte cerebral al decimosexto día. Conclusiones. La TIH, aunque poco frecuente, es una complicación potencialmente grave del tratamiento con heparina en cualquier dosis. Es mandatorio mantenerse alerta cuando el recuento plaquetario disminuye más del 30% y valorar la interrupción del tratamiento con heparina. [ANGIOLOGÍA 2004; 56: 427-31]

**Palabras clave.** Heparina fraccionada. Trombocitopenia inducida por heparina. Trombocitopenia mediada por inmunoglobulinas. Trombosis

sétimo dia pós-operatório, o doente apresentou sinais clínicos de acidente vascular cerebral e isquemia no membro inferior esquerdo, que requereu trombectomia fémoro-poplíteia e, após dois dias, amputação supracondílea. As análises revelaram contagem plaquetária de  $26.000/\text{mm}^3$ , com os restantes parâmetros de coagulação normais e determinações negativas de anticorpos anticardiolipina e antifosfolípido. A agregometria plaquetária evidenciou hiper-sensibilidade à heparina cálcica. Perante a suspeita de TIH suspendeu-se a sua administração e iniciou-se o tratamento com ácido acetilsalicílico. Posteriormente o doente apresentou enfarte silviano esquerdo extenso e sinais de compressão mesencefálica, quadro que evoluiu para a morte cerebral ao décimo sexto dia. Conclusões. A TIH, embora pouco frequente, é uma complicação potencialmente grave do tratamento com heparina em qualquer dose. É mandatório manter-se alerta quando a contagem plaquetária diminui mais de 30% e considerar a interrupção do tratamento com heparina. [ANGIOLOGÍA 2004; 56: 427-31]

**Palavras chave.** Heparina fraccionada. Trombocitopenia induzida por heparina. Trombocitopenia mediada por imunoglobulinas. Trombose.