



Comunicación breve

## Trombocitopenia inducida por heparina: cuando las plaquetas bajas pueden causar trombosis



### Heparin-induced thrombocytopenia: When low platelets can cause thrombosis

Dolores Vázquez<sup>a,\*</sup>, Marta Rafael Marques<sup>a</sup>, Susana Marques de Sousa<sup>a</sup>, Maria Duarte<sup>a</sup>, Silvina Miguel<sup>a</sup> y María Luz Dobao González<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Inmunohemoterapia, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Porto, Portugal

Se denomina trombocitopenia inducida por heparina (TIH) a una reacción adversa protrombótica, mediada por activación de anticuerpos antiplaquetarios (mayoritariamente IgG) contra el complejo formado por el factor plaquetario 4 y la heparina, en individuos en tratamiento con este fármaco. Estos inmunocomplejos resultantes activan plaquetas y monocitos, y esta activación aumenta la generación de trombina.

El aumento de la trombina, no la trombocitopenia, se considera una de las principales causas de los problemas clínicos<sup>1</sup>.

Cuando los anticuerpos están presentes pueden causar trombosis venosa y/o arterial en un tercio a la mitad de los pacientes que manifiestan TIH. Este riesgo persiste hasta la completa metabolización de la heparina y hasta que otro anticoagulante no heparínico es iniciado. Cuando la trombosis está presente denominamos a esta entidad «trombocitopenia inducida por heparina con trombosis» (TTIH).

Gran parte de los casos pueden ser de gravedad clínica considerable, conduciendo a un desenlace fatal<sup>2</sup>. Dado que para el diagnóstico es necesaria la conjugación de criterios clínicos y patológicos, podría considerarse un síndrome clínico-patológico consecuente a una complicación grave después de la exposición a la heparina<sup>3</sup>.

La heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM) son los anticoagulantes más utilizados en pacientes hospitalizados. La incidencia de TIH en esos pacientes se estima entre <0,1% y el 7%, dependiendo de la duración de la exposición a la heparina, del tipo de heparina (HNF o HBPM) y del tipo de ingreso, si es de causa médica o quirúrgica<sup>4</sup>.

La mayor incidencia de este síndrome está relacionada con algunos factores de riesgo, y es más frecuente en mayores de 60 años, después de exposición a la HNF en relación con la HBPM, en los procedimientos quirúrgicos en relación con los médicos, y en el sexo femenino.

El desarrollo de esta entidad ocurre entre el quinto y el décimo día después del inicio de heparina<sup>5</sup> en pacientes que reciben heparina por primera vez y en pacientes con exposición previa. En los sujetos que recibieron heparina en los 90 días anteriores, y sobre todo en los 30 días anteriores, la TIH puede aparecer abruptamente cuando se re-exponen a heparina por la probable persistencia de anticuerpos antifactor plaquetario 4 (anti PF4)/heparina; se considera que los anticuerpos circulantes desaparecen después de 50-85 días, y la regeneración de anticuerpos requiere por lo menos 5 días. En estos casos la TIH a veces se complica con una reacción anafiláctica tan solo 30 min después del bolus de heparina<sup>6</sup>.

Existen casos de pacientes que desarrollan TIH o incluso empeoran la TIH cuando la heparina es discontinuada (TIH de inicio tardío). Estos pacientes pueden presentar trombosis hasta 3 semanas después de la exposición a la heparina<sup>7</sup>.

Se presenta el caso clínico de una mujer de 74 años con antecedentes personales de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia con buen control metabólico, que ingresa en el servicio de Traumatología y Ortopedia para ser sometida a cirugía programada de colocación de prótesis total de la rodilla derecha. A la llegada al hospital, en el estudio analítico realizado previo a la intervención presentaba un valor de plaquetas de  $156,0 \times 10^9/l$ , fue operada sin complicaciones y al día siguiente de la cirugía, según protocolo, inició tratamiento con HBPM en dosis de 40 mg/día y se solicitó estudio analítico postoperatorio, en el que se detectó una anemia con Hb 9,9 g/dl y una trombocitopenia ligera de  $126,0 \times 10^9/l$ ; los días siguientes presentó buena evolución clínica, y no se realizó ningún control analítico hasta pasados 6 días (el octavo día de ingreso), cuando la paciente se quejó de dolor súbito e intenso (que cuantificaba como 7 sobre 10) en el miembro inferior derecho, que a la exploración se presentó con edema y rubor. Se solicitaron análisis, que manifestaron trombocitopenia de  $39,0 \times 10^9/l$ , y ante la sospecha de poder tratarse de una trombosis venosa profunda se pidió ecografía doppler, que confirmó la trombosis aguda de venas musculares del gemelo interno con extensión a la vena poplítea a pesar de estar realizado profilaxis con HBPM, por lo que se decidió aumento de dosis de HBPM, con 60 mg/día, ante el

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [mdgv1107@gmail.com](mailto:mdgv1107@gmail.com) (D. Vázquez).

**Tabla 1**  
Evolución analítica

	Día 0	Día 1	Día 8	Día 9	Día 11	Día 12	Día 13	Día 20
Tratamiento		HBPM 40 mg	HBPM 40 mg	HBPM 60 mg	HBPM 60 mg	HBPM 60 mg	Argatrobán	Argatrobán + warfarina
Análisis (plaquetas)	156,0 × 10 <sup>9</sup> /l		39,0 × 10 <sup>9</sup> /l	51,0 × 10 <sup>9</sup> /l	48,0 × 10 <sup>9</sup> /l	44,0 × 10 <sup>9</sup> /l	46,0 × 10 <sup>9</sup> /l	151,0 × 10 <sup>9</sup> /l
Clínica			Dolor MID		Disnea, taquicardia, hipersudoración	Atc PF4/H: positivos		
Complicaciones			TVP		TEP	TTIH		

Atc PF4/H: anticuerpos anti factor planetario 4/heparina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; MID: miembro inferior derecho; TEP: tromboembolismo pulmonar; TTIH: trombocitopenia inducida por heparina con trombosis; TVP: trombosis venosa profunda.

nuevo hallazgo de trombosis venosa profunda. Los días siguientes mantuvo el control analítico con plaquetas ~50,0 × 10<sup>9</sup>/l.

Dos días después (undécimo día de ingreso) inició disnea súbita, taquicardia e hipersudoración. Por empeoramiento clínico se solicitó la colaboración de Medicina Interna, que después de observar a la paciente y realizar las pruebas pertinentes consideró como sospecha diagnóstica más probable la de tratarse de tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) en paciente con factores de riesgo, por lo que se solicitó angio-TAC, que confirmó el TEP de la arteria pulmonar derecha (tabla 1).

En ese momento, ante una paciente con descenso de plaquetas y eventos trombóticos en tratamiento con HBPM y con reciente aumento de dosis, la sospecha de TTIH era muy elevada, y se efectuó el cálculo del Score 4T, como se recomienda, con puntuación de 8 (tabla 2). A pesar de que el cribado de rutina para detección de anticuerpos anti PF4-heparina no está indicado en todos los pacientes en tratamiento con HNF o HBPM con trombocitopenia, los pacientes con riesgo alto o intermedio (calculado a través del score 4T) deben realizarlo, por lo que en este caso fue solicitado el anticuerpo anti PF4/heparina, con resultado fuertemente positivo<sup>8</sup>.

El tratamiento con heparina fue inmediatamente suspendido y se inició inhibidor directo de la trombina, perfusión de argatroban

250 mg (2,5 ml) diluido en 250 cc de suero fisiológico a 2 µg/kg/min con control de APTT para el ajuste posterior de la dosis.

Posteriormente se inició warfarina en sobreposición a argatroban durante 5 días, con buena evolución clínica sin recidiva trombótica y recuperación progresiva del recuento de plaquetas (tabla 1).

Los anticoagulantes anti vitamina K deben ser administrados siempre en sobreposición con anticoagulante alternativo y nunca hasta que la TTIH esté resuelta (recuento de plaquetas por encima de 150.000/µl y valor estable por lo menos durante 2 días consecutivos).

Es conocido que el uso de antagonistas de la vitamina K está asociado inicialmente con un estado protrombótico por depresión de anticoagulantes naturales. Este efecto se hace más evidente en la TTIH, dado que la inducción de warfarina sin cobertura de inhibidores de la trombina se ha asociado con un aumento del riesgo de gangrena de los miembros<sup>9</sup>.

En caso de TTIH confirmada complicada con trombosis (TTIH) o aguda sin trombosis, las recomendaciones actuales aconsejan suspender la heparina e iniciar un anticoagulante no heparínico<sup>8</sup>.

La elección del anticoagulante dependerá de varios factores: disponibilidad en el hospital, coste, facilidad de monitorización, vía de administración, riesgo hemorrágico y estabilidad clínica<sup>8</sup>.

Existen actualmente varios anticoagulantes aprobados: argatroban, danaparoid, bivalirudina o fundaparinux; los anticoagulantes orales directos (ADO) dabigatrán, ribaroxabán y apixabán ya forman parte de las opciones de tratamiento<sup>8</sup>.

La transfusión de plaquetas profiláctica debe ser evitada en pacientes con TTIH, una vez que el riesgo de sangrado es muy bajo, pues cada transfusión aumenta el riesgo de trombosis<sup>10</sup>.

Llamamos la atención a la importancia de la monitorización del recuento plaquetario regular. Atendiendo al intervalo de tiempo típico de esta entidad, un control analítico en los días 5, 7 y 9 permitiría un diagnóstico precoz para la mayoría de los pacientes<sup>11</sup>. La posterior realización de escores diagnósticos —el más extensamente utilizado es el 4T<sup>12</sup>— orientará hacia la identificación de pacientes de alto y medio riesgo de una forma simple y precoz, señalando individuos en los que el clínico deberá estar alerta para proceder a la suspensión y sustitución del fármaco y continuar estudio con test inmunológico que permita detectar anticuerpos. Estas medidas podrán evitar consecuencias fatales.

Las mejoras en el reconocimiento rápido y el tratamiento han ayudado a que las tasas de mortalidad de esta entidad hayan disminuido del 20% a menos del 2% en los últimos años<sup>13</sup>.

Este caso puede ser importante para, una vez más, resaltar el hecho de que la colaboración continua entre Medicina Interna y otras especialidades, a través de programas como cogestión o apoyo continuado de internistas en pacientes ingresados de otras áreas (sobre todo quirúrgicas), podrá llevar a diagnósticos más tempranos y tratamientos menos costosos y más efectivos, beneficiando al paciente y al sistema.

**Tabla 2**  
Probabilidad previa de trombocitopenia inducida por heparina (Score 4T)

<b>Trombocitopenia</b>
El recuento de plaquetas cae > 50% y nadir ≥ 20.000/µl (2 puntos)
El recuento de plaquetas cae 30 a 50% o nadir 10 a 19.000/µl (1 punto)
El recuento de plaquetas cae < 30% o nadir < 10.000/µl (0 puntos)
<b>Tiempo de disminución del recuento de plaquetas</b>
El inicio claro entre los días 5 y 10 de exposición a la heparina o el recuento de plaquetas disminuye a ≤ 1 día si exposición previa a heparina en los últimos 30 días (2 puntos)
Consistente con la caída en el recuento de plaquetas a los 5 a 10 días, pero no está claro (p.ej., falta el recuento de plaquetas), o se inicia después del día 10, o cae ≤ 1 día con exposición previa a heparina entre los 30 y los 100 días anteriores (1 punto)
El recuento de plaquetas disminuye a < 4 días sin exposición reciente a heparina (0 puntos)
<b>Trombosis u otras secuelas</b>
Trombosis nueva confirmada, necrosis de la piel o reacción sistémica aguda después de un bolo de heparina no fraccionado intravenoso (2 puntos)
Trombosis progresiva o recurrente, lesiones cutáneas no necrosantes (eritematosas) o sospecha de trombosis no demostrada (1 punto)
Ninguno (0 puntos)
<b>Otras causas de trombocitopenia presentes</b>
Ninguna aparente (2 puntos)
Posible (1 punto)
Definida (0 puntos)
<b>Interpretación</b>
≤ 3 puntos: baja probabilidad de HIT (≤ 5% en el estudio original, < 1% en el metaanálisis)
4-5 puntos: probabilidad intermedia (~ 14% de probabilidad de HIT)
6-8 puntos: alta probabilidad (~ 64% de probabilidad de HIT)
<b>Puntuación de nuestra paciente: 8</b>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Rauova L, Hirsch JD, Greene TK, Zhai L, Hayes VM, Kowalska MA, et al. Monocyte-bound PF4 in the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010;**116**:5021–31.
2. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytosis with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis. *Blood* 2005;**106**:2710–5.
3. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *Throm Haemost* 1998;**79**:1–7.
4. Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: Incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997;**56**:12–6.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;**344**:1286–92.
6. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: Two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf* 2009;**8**:129–44.
7. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;**135**:502–6.
8. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;**2**:3360–92. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>.
9. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CPM, Johnston MA, Russett J, Kelton KG. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Int Med* 1997;**27**:804–12.
10. Goel R, Ness PM, Takemoto CM, Krishnamurti L, King KE, Tobian AA. Platelet transfusions in platelet consumptive disorder are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood* 2015;**125**:1470–6.
11. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;**133**(Suppl 6):340S–80S.
12. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;**4**:759–65.
13. Greinacher A, Lubenow N. Heparin-Induced thrombocytopenia. *Orphanet Encyclopedia* Diciembre 2003.