
Gradu Amaierako Lana /Trabajo de Fin de Grado

Medikuntza Gradua/Grado de Medicina

Trombocitopenia inducida por heparina

Revisión bibliográfica a propósito de un caso del
Hospital Universitario de Basurto

Egilea/Autora:

AINHOA ZORRILLA SARRIEGUI

Zuzendaria/Director:

JON ANDER ATUCHA FERNÁNDEZ

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. CASO CLÍNICO.....	2
3. OBJETIVOS.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
5.1 Definición.....	6
5.2 Epidemiología.....	6
5.2.1 Tipo de heparina.....	6
5.2.2 Población de pacientes.....	8
5.2.3 Sexo.....	8
5.2.4 Edad.....	8
5.2.5 Cantidad de PF4 en la circulación o en la superficie de plaquetas.....	9
5.2.6 Dosis de heparina.....	9
5.2.7 Duración de la exposición a la heparina.....	9
5.2.8 Mortalidad.....	9
5.3 Patogénesis.....	9
5.4 Presentación clínica.....	12
5.4.1 Trombocitopenia.....	12
5.4.2 Timing o cronología.....	12
5.4.3 Trombosis.....	13
5.5 Diagnóstico.....	14
5.5.1 Diagnóstico clínico.....	14
5.5.2 Diagnóstico de laboratorio.....	16
5.5.3 Algoritmo diagnóstico.....	19
5.5.4 Diagnóstico diferencial.....	21
5.6 Tratamiento.....	22
5.6.1 Anticoagulantes no heparínicos.....	23
5.6.2 Indicaciones específicas.....	23
5.6.3 Duración tratamiento anticoagulante.....	24
5.6.4 Transición a antagonistas de la vitamina K.....	24

5.6.5	Transfusión de plaquetas.....	24
5.6.6	Plasmaféresis.....	25
5.7	Evolución.....	25
5.8	Indicaciones futuras.....	25
5.9	Áreas de incertidumbre.....	26
5.10	Resolución del caso clínico.....	27
6	CONCLUSIONES.....	29
7	BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es un efecto adverso farmacológico mediado inmunológicamente y potencialmente letal ^(1,2).

Se trata de un cuadro poco frecuente pero grave. Diversos estudios indican que la prevalencia de HIT está entre 0,1 a 5% de los pacientes en tratamiento con heparina⁽²⁾. Es considerada como la principal complicación no hemorrágica de la heparina. Se han descrito tasas de incidencia del 1 al 3% después de cirugías cardíacas ⁽¹⁾.

La mortalidad asociada a este cuadro se ha reportado entre un 20-30%. El diagnóstico erróneo, así como el desconocimiento del proceso de la enfermedad por gran parte de los clínicos, continúa contribuyendo a su morbilidad y mortalidad ⁽²⁾.

Se define trombocitopenia como la disminución de la cifra de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. De acuerdo a la patogenia puede tener origen central, cuando se debe a alteraciones de la médula ósea, o periférico, cuando se debe a un aumento de la pérdida de las plaquetas circulantes. La HIT se considera una trombocitopenia periférica de causa inmunológica inducida por un fármaco. Los fármacos que causan trombocitopenia por mecanismo inmune con mayor frecuencia son: quinina, quinidina, heparina y sales de oro. Como todas las trombocitopenias de causa inmune, cursa con vida media plaquetaria acortada y un aumento de inmunoglobulinas adheridas sobre la superficie plaquetaria. La HIT difiere de trombocitopenias inducidas por otros fármacos en que se acompaña con frecuencia de trombosis graves por agregación plaquetaria dependiente de la heparina, que actúa como hapteno del factor plaquetario 4 (PF4) ⁽³⁾.

Las heparinas son fármacos anticoagulantes inhibidores indirectos de la trombina. Su mecanismo de acción consiste en la unión con antitrombina III (AT-III), acelerando la unión de ésta con algunos factores de coagulación, principalmente el factor IIa (trombina) y el factor X activado (factor Xa). Para la inhibición de la trombina es necesario que la heparina se una con la AT-III y con la propia trombina, mientras que la inhibición del factor Xa sólo requiere la interacción de la heparina con la AT-III. Se distinguen tres grandes tipos, la heparina no fraccionada (HNF), la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux ⁽⁴⁾.

El efecto adverso más frecuente de las heparinas es la hemorragia, presentándose en un 5% de los pacientes. La trombocitopenia, es junto con la hemorragia, el efecto secundario más grave. Su incidencia es de hasta un 3% para la HNF, de menos del 1% para las HBPM y prácticamente inexistente con fondaparinux⁽³⁾.

La HIT en muchas ocasiones resulta un reto diagnóstico, debido a que la trombocitopenia es un hallazgo analítico muy frecuente en pacientes ingresados y el uso de heparina está muy extendido en el medio hospitalario⁽⁵⁾. El diagnóstico se basa en la clínica y en el hallazgo de los anticuerpos típicos de este cuadro⁽¹⁾.

A diferencia de otras afecciones plaquetarias que conducen a complicaciones hemorrágicas, la trombocitopenia inducida por heparina produce un estado protrombótico paradójico⁽¹⁾. Hasta un 55% de los pacientes con este cuadro podrán desarrollar trombosis, que puede ser grave o puede incrementar la gravedad del proceso que se intenta tratar^(2,6). Las complicaciones trombóticas más frecuentes son trombosis venosa de extremidades inferiores y tromboembolismo pulmonar⁽¹⁾.

2. CASO CLÍNICO

Una mujer de 69 años es operada de urgencia en el Hospital Universitario de Basurto por presentar un trombo flotante en la aorta abdominal con infartos extensos en riñón derecho además de una trombosis de la arteria mesentérica superior. Se realiza una arteriotomía aórtica y extracción del trombo y una embolectomía mesentérica superior.

En cuanto a los antecedentes personales, no presenta alergias farmacológicas conocidas ni tiene hábitos tóxicos. Tiene hipertensión arterial, dislipemia, hernia de hiato y gastritis crónica.

Su tratamiento habitual es omeprazol, oxerutinas, manidipino, valsartan + hidroclorotiazida, simvastatina y fenofibrato.

La evolución durante los primeros días de ingreso es tórpida. Se produce un fracaso renal agudo secundario al infarto renal derecho, isquemia aguda de extremidad inferior derecha secundaria a trombosis de la arteria femoral derecha e isquemia intestinal, siendo necesario realizar una embolectomía de la arteria femoral derecha, resección del ciego y de otras asas intestinales e ileostomía terminal.

El 9º día de postoperatorio se identifica una trombocitopenia ($93 \times 10^3/\mu\text{L}$) en la analítica de control. Un día más tarde, las plaquetas descienden a $78 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Durante su estancia en reanimación ha estado recibiendo antibiótico profiláctico con cefuroxima y tratamiento antitrombótico con heparina sódica (HNF).

¿Cómo se debería evaluar y tratar el caso?

3. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica acerca de la trombocitopenia inducida por heparina; su epidemiología, patogénesis, presentación clínica, estrategias diagnósticas y abordaje terapéutico.

Realizar una descripción y análisis de un caso clínico de trombocitopenia inducida por heparina diagnosticado en el Hospital Universitario de Basurto en el año 2017.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

-Se realiza una búsqueda de artículos en la base de datos Pubmed:

Se emplea como estrategia de búsqueda la opción “búsqueda avanzada” y se selecciona que aparezca en el título y/o en el abstract “Heparin induced thrombocytopenia” y también las palabras “treatment” y “diagnosis”. De esta forma, se consigue que los artículos estén centrados en la HIT y además traten sobre el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, pudiendo así eliminar de la búsqueda otros artículos que simplemente mencionen en algún momento esta reacción adversa. Se incluye también el filtro de artículos publicados en los últimos 5 años con el fin de obtener la información más reciente, debido a que el conocimiento de esta entidad en los últimos años ha sufrido una importante actualización, lo que ha supuesto un cambio en el manejo diagnóstico y terapéutico.

De esta manera, se obtienen 63 artículos con las características mencionadas. Search details de pubmed: *((Heparin induced thrombocytopenia[Title/Abstract]) AND diagnosis[Title/Abstract]) AND treatment[Title/Abstract] AND "last 5 years"[Pdat])*.

Con la búsqueda realizada se procede a la selección de artículos. Tras leer el título y el abstract, se descartan los artículos que no están en relación con el tema. Con el resto se procede a una lectura completa del artículo y se elimina el que no responde a los objetivos del trabajo.

-Se realiza una búsqueda de revisiones sistemáticas en la base de datos de Cochrane Library encontrándose 7 resultados, pero solo una revisión está en relación con el tema de interés:

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2017. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparine versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Citado en Cochrane Library CD007557

-Se realiza una búsqueda de artículos en la base de datos Uptodate. Se busca “Heparin induced thrombocytopenia” y se selecciona una revisión acerca de la presentación clínica y el diagnóstico de la entidad y otra revisión acerca de su manejo.

Con el fin de comprobar el grado de evidencia científica de las revistas de los artículos encontrados, se recurre a Incites Journal Citation Reports. En esta web aparecen los Índices de factor de impacto basados en la Web of Science (WoS). El factor de impacto es un indicador que mide la frecuencia con la cual se ha citado de media una revista en un año determinado. Permite comparar revistas, establecer rankings en función de este factor y reflejar la relevancia relativa de cada revista. Actualmente es el principal criterio para la evaluación de la calidad de las publicaciones.

Por lo tanto, se comprueba qué factor de impacto tienen las revistas científicas a las que pertenecen los artículos que he obtenido en pubmed con el criterio de búsqueda. New England Journal of Medicine es la de mayor índice de impacto (72.406), seguida de Journal of the American College of Cardiology (19.896), Critical Care Medicine (7.050), American Journal of Hematology (5.275), American Society of Hematology (2.016), Thrombosis research (2.650) y Journal of thrombosis and thrombolysis (2.142) entre otras.

-Se realiza también una búsqueda de información en libros de referencia:

Se consulta el capítulo 23 del Manual de Farmacología básica y clínica de Velázquez: Farmacología de la trombosis y la hemostasia, para obtener información acerca de los tipos de heparina, su mecanismo de acción y sus diferentes efectos adversos.

Para contrastar y ampliar la información acerca de la heparina sódica se recurre a su Ficha técnica de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).

Para ampliar el conocimiento sobre la clasificación de las trombocitopenias se busca información en el segundo tomo del libro Medicina Interna de Farreras y Rozman, en la sección XIV correspondiente a hematología, y en el capítulo 210: Enfermedades de la hemostasia.

También se consulta el libro “Enfermedad tromboembólica venosa: Resumen y comentarios a la 9ª Conferencia del American College of Chest Physicians”. Se trata de una guía clínica práctica basada en la evidencia cuyos editores son Eduardo Rocha Hernando y Ramón Lecumberri Villamediana. En concreto, el capítulo consultado es el 7: Tratamiento y prevención de la trombocitopenia inducida por heparina.

-Revisión del caso clínico:

Mediante la revisión del tutor responsable del trabajo, se realiza la búsqueda en Osabide y Clínic de todos los pacientes a los que se les ha realizado el Test rápido de detección de anticuerpos IgG contra PF4-heparina entre 2011 y 2017 y se seleccionan los seis pacientes que dieron positivo. Con la autorización del tutor y con los datos ya disociados, se realiza un análisis de los casos. Se concluye que dos de los seis casos de trombocitopenia, a pesar de tener anticuerpos positivos, no eran debidos a la heparina. De los otros cuatro casos restantes, se decide tomar como referencia el caso clínico más reciente, en el que se llegó al diagnóstico definitivo de HIT en el año 2017.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 DEFINICIÓN

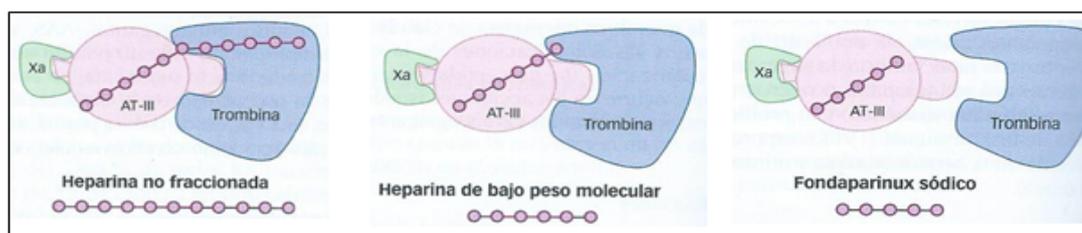
La trombocitopenia inducida por heparina es una reacción adversa de este fármaco mediada inmunológicamente que genera una trombocitopenia asociada a un estado protrombótico ^(1,7,8).

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

En general, la incidencia de HIT en pacientes en tratamiento con heparina es de un 0,5-5%. Sin embargo, esta incidencia es variable dependiendo fundamentalmente del tipo de heparina usado, de la población de pacientes y de los siguientes factores de riesgo ⁽⁹⁾.

5.2.1 Tipo de heparina:

Figura 1: Modulación de la unión de la trombina y el factor Xa a la antitrombina III (AT-III) dependiendo del tipo de heparina ⁽⁴⁾.



Mecanismo de acción de las heparinas: la unión de la heparina con la AT-III, acelera la unión de ésta con algunos factores de la coagulación, principalmente la trombina y el factor Xa. Para la inhibición de trombina es necesario que la heparina se una con la AT-III y con la propia trombina, mientras que la inhibición del factor Xa solo requiere la interacción de la heparina con la AT-III ⁽⁴⁾.

5.2.1.1 Heparina no fraccionada (HNF)

Es un polisacárido que está formado por cadenas más largas que las demás heparinas, por eso tiene un peso molecular más elevado (3000-30000 daltons)⁽⁷⁾. Potencia la actividad de la antitrombina III como inhibidora del Factor X activado y de la trombina (**Figura 1**). Puede administrarse vía intravenosa en infusión continua o vía subcutánea. Su eliminación es por un mecanismo rápido y saturable, de captación por las células endoteliales, y otro más lento no saturable de eliminación renal. Por ello, su semivida varía en función de la dosis. Tiene alta variabilidad en la respuesta anticoagulante interindividual, por lo que su administración requiere monitorización

generalmente con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa)⁽³⁾. Tiene la ventaja frente a las heparinas de bajo peso molecular de que tiene antídoto (sulfato de protamina) y que su vida media es muy corta.

Actualmente las indicaciones de la HNF se limitan a uso intrahospitalario⁽¹⁰⁾.

5.2.1.1 Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Se obtienen a partir de la HNF por despolimerización de sus cadenas. Constan de fragmentos de menor masa molecular (2000-9000 daltons)⁽⁷⁾, de entre 7 a 30 sacáridos. Se unen a la antitrombina potenciando su acción inhibitoria mayormente sobre el factor Xa (**Figura 1**). A diferencia de la HNF, apenas potencia la inhibición de trombina debido a que ésta requiere cadenas de al menos 18 sacáridos que puedan unirse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina, y las HBPM tienen gran contenido en cadenas de menos de 18 sacáridos. Dada su elevada y predecible biodisponibilidad, su escasa tendencia a unirse a proteínas y su vida media mayor que la de HNF, pueden administrarse vía subcutánea cada 12-24h y sin precisar monitorización para ajustar las dosis terapéuticas⁽³⁾.

En un metaanálisis cuyo objetivo es determinar si hay diferencia entre el desarrollo de HIT en pacientes en postoperatorio recibiendo profilaxis de tromboembolismo con HNF y con HBPM, se concluye que hay una reducción del riesgo estadísticamente significativa usando HBPM en comparación con el uso de HNF (RR=0,24. Intervalo de confianza 95% 0,07-0,82; p=0,02)⁽¹¹⁾.

5.2.1.2 Fondaparinux

Es un pentasacárido sintético formado por la mínima fracción de HNF y de muy bajo peso molecular (1728 daltons)⁽⁷⁾. Su mecanismo de acción es inhibir de forma selectiva el factor de coagulación Xa (**Figura 1**). Presenta una biodisponibilidad vía subcutánea del 100%. En términos generales, posee escasa afinidad por proteínas, por lo que en el plasma tiende a unirse selectivamente a la antitrombina III. Tiene una vida media prolongada que permite su utilización cada 24 horas. Su eliminación es urinaria, por lo que de manera similar a las HBPM, existe riesgo de acumulación en los pacientes con insuficiencia renal y precisa un ajuste de dosis en ese caso⁽⁴⁾.

Por lo tanto, la incidencia mayor entre pacientes recibiendo HNF en comparación con los que reciben HBPM se debe a que la HNF genera de forma más eficiente complejos grandes con el PF4 ⁽⁸⁾. En cambio, fondaparinux está asociado con un riesgo despreciable de HIT ⁽⁷⁾.

5.2.2 Población de pacientes:

La HIT es más frecuente en pacientes tras una cirugía mayor en comparación con cirugía menor o tratamiento médico únicamente. Esto se debe probablemente a la liberación de citoquinas durante el daño tisular ^(1,7). Como indica la **Tabla 1**, pacientes intervenidos de cirugía cardíaca u ortopédica que reciben HNF presentan mayor riesgo (1-5%) en comparación con HBPM (0,1-1%)^(7,8), mientras que en una trombosis venosa superficial cuyo tratamiento consiste en HBPM durante cuatro semanas, hay una incidencia de HIT <0,6% ⁽¹²⁾.

Tabla 1: Incidencia de la trombocitopenia inducida por heparina según la población de pacientes y la heparina utilizada ⁽⁹⁾.

Población de pacientes	Incidencia de HIT%
Pacientes post-operados:	
HNF (dosis profilácticas)	1-5
HNF (dosis terapéuticas)	1-5
HNF (lavado de catéteres)	0,1-1
HBPM (dosis profilácticas o terapéuticas)	0,1-1
Cirugía cardíaca	1-3
Pacientes médicos:	
Con cáncer	1
HNF (dosis profilácticas o terapéuticas)	0,1-1
HBPM (dosis profilácticas o terapéuticas)	0,6
Pacientes críticos	0,4
HNF (lavado de catéteres)	<0,1
Pacientes obstétricas	<0,1

5.2.3 Sexo:

Las mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor ⁽²⁾. En algunos estudios se menciona que la mayor incidencia en el sexo femenino ocurre solo al recibir HNF y no con la de bajo peso molecular. Se ha descrito que el mayor riesgo ocurre en mujeres intervenidas quirúrgicamente y recibiendo HNF ^(1,7).

5.2.4 Edad:

Parece ser que a mayor edad, hay más riesgo, pero hay falta de información que ilustre una relación entre la edad y HIT ^(6,7).

5.2.5 Cantidad de PF4 en la circulación o en la superficie de las plaquetas

Normalmente, el plasma contiene niveles mínimos de PF4, pero la concentración puede aumentar hasta 15-30 veces en presencia de una infusión de heparina. Además, en diferentes poblaciones de pacientes se ven niveles elevados de PF4, incluyendo aquellos afectados de patologías como diabetes, infecciones, enfermedades renales, cirugías traumatológicas o bypass cardiopulmonar ⁽²⁾.

5.2.6 Dosis de heparina

Parece ser que la incidencia es mayor cuando se emplean dosis terapéuticas que cuando se emplean dosis profilácticas. Sin embargo, no se ha descrito una dosis mínima que no cause HIT, ya que se reportan casos con dosis muy pequeñas ⁽⁶⁾.

5.2.7 Duración de la exposición a heparina

La exposición crónica a heparina está asociada a una incidencia alta de presencia de anticuerpos antiPF4-heparina. Sin embargo, la significación clínica de estos anticuerpos es incierta ^(2,6).

En contraste con los factores de riesgo mencionados, no parece que haya mayor incidencia de HIT en pacientes con trombofilias hereditarias ⁽⁶⁾.

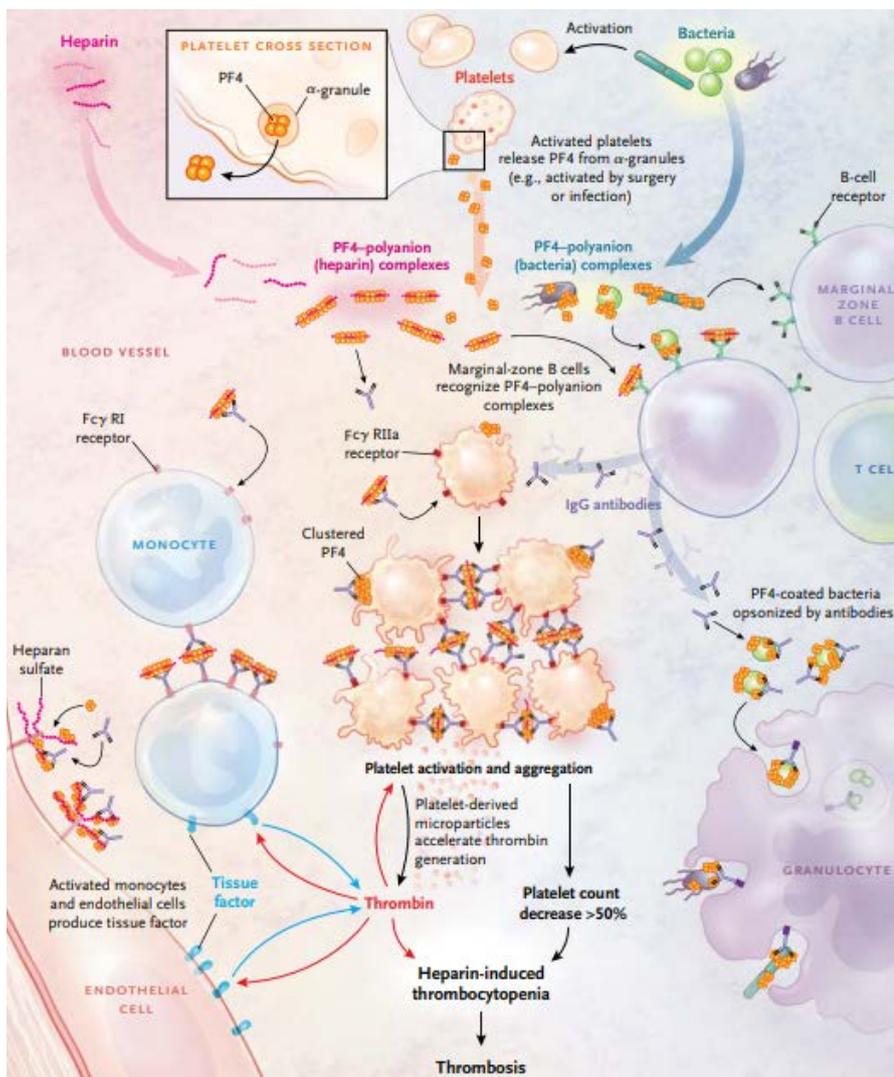
5.2.8 Mortalidad

La mortalidad del cuadro oscila entre el 5-10% según algunos estudios ⁽⁷⁾, pero otras fuentes describen hasta el 20% ⁽⁶⁾. Generalmente es secundaria a complicaciones trombóticas ⁽⁷⁾.

5.3 PATOGÉNESIS

La patogénesis de esta reacción adversa es similar al mecanismo de defensa contra las bacterias, como se ve reflejado en la **Figura 2** ⁽¹⁾. Una cirugía, la presencia de heparina o una infección pueden activar las plaquetas y hacer que sus gránulos alfa liberen factor plaquetario 4 (PF4), una proteína tetramérica cargada positivamente por la cual la heparina tiene una gran afinidad. Cuando la heparina y el PF4 se unen, forman un complejo, y éste sufre un cambio conformacional exponiendo así neoepítomos que actúan como inmunógenos ⁽⁹⁾.

Figura 2. Patogénesis de la trombopenia inducida por heparina ⁽¹⁾.

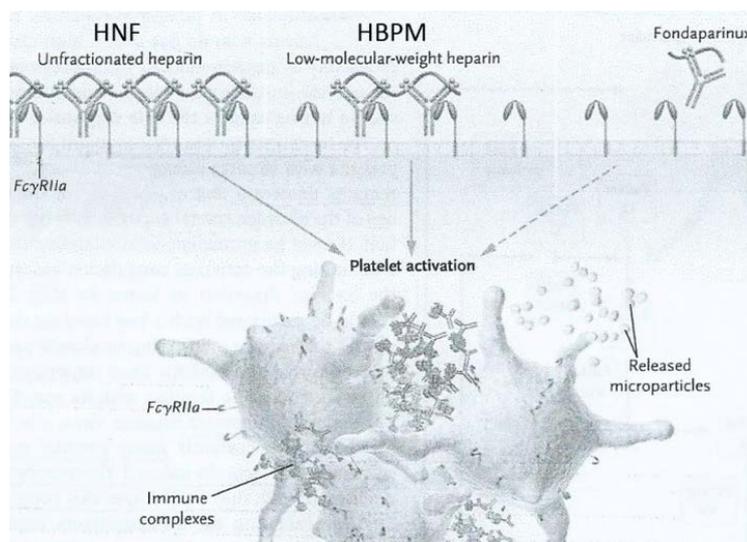


Los linfocitos B de la zona marginal se activan ante el contacto con estos complejos y generan anticuerpos IgG anti PF4-polianión de heparina. Estos anticuerpos reconocen los neoepitopos de los complejos PF4-heparina y se unen a ellos creándose inmunocomplejos ⁽⁷⁾. La fracción constante (Fc) de los IgG de los inmunocomplejos se une al receptor FcγRIIIa de las plaquetas generándose una intensa activación y agregación plaquetaria. Este consumo intravascular de plaquetas causa un descenso en el recuento de éstas y produce una liberación de micropartículas procoagulantes, generación acelerada de trombina y liberación de más PF4 por parte de las plaquetas ^(1,2). Además, los anticuerpos IgG activan monocitos (uniéndose al receptor de superficie FcγRI) y células endoteliales, generándose factor tisular que activa por la vía extrínseca la cascada de coagulación,

lo que conlleva más generación de trombina. Por lo tanto, el resultado final es una intensa generación de trombina, y es este aumento de trombina, y no la trombocitopenia, el que causa el estado protrombótico característico de esta entidad (1,8).

La formación de complejos de PF4-heparina depende de las concentraciones de heparina y PF4, de la longitud de la cadena de heparina y del grado de sulfatación. Como se observa en la **Figura 3**, la HNF forma complejos más grandes con PF4 que la HBPM, y es raro que fondaparinux forme complejos suficientemente grandes como para generar activación plaquetaria (7).

Figura 3. Activación plaquetaria mediante los anticuerpos contra el complejo PF4-heparina (7).



La cronología típica del cuadro se debe al tiempo de maduración de las células B precursoras hacia células plasmáticas, las cuales generan grandes cantidades de anticuerpos (2).

Hay una disociación entre el desarrollo de estos anticuerpos y el riesgo de desarrollar HIT. A pesar de que la gran mayoría de pacientes con HIT tienen anticuerpos anti-PF4-heparina, la mayoría de pacientes con estos anticuerpos no desarrollan HIT. Se desconoce por qué algunos anticuerpos se vuelven patogénicos mientras otros no, pero puede estar relacionado con el título de anticuerpos y el tamaño de los complejos PF4-heparina (7).

El PF4 se une a otros polianiones, como son los ácidos nucleicos y los lipopolisacáridos bacterianos. Este fenómeno puede explicar casos de HIT espontánea tras cirugías mayores, que causan una liberación de DNA y RNA, o infecciones bacterianas. Un concepto interesante es que la formación de complejos PF4-polianión no heparínico, induce inmunización primaria. En este caso se puede desarrollar una HIT durante un tratamiento con heparina, como reacción inmune secundaria cruzada, en la cual se da una producción precoz de títulos altos de anticuerpos IgG ⁽¹⁾.

5.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA

5.4.1 Trombocitopenia

Es el hallazgo más común (85-90%). Si en vez de trombocitopenia incluimos la caída de la cifra de plaquetas de más del 50%, la frecuencia aumenta hasta el 95% de los pacientes con HIT. La media del nadir es aproximadamente $60 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Recuentos de menos de $20 \times 10^3 / \mu\text{L}$ son muy poco frecuentes, por eso las hemorragias son raras⁽⁸⁾.

5.4.2 Timing o cronología

Típicamente el inicio de la caída del recuento de plaquetas sucede tras 5-10 días desde el inicio de la exposición a heparina ⁽⁸⁾. Aunque hay excepciones en el inicio de la presentación de HIT:

-Inicio rápido: en pacientes que han recibido heparina en los 90 días previos pueden tener anticuerpos persistentes y la HIT puede comenzar abruptamente tras la reexposición a heparina, en las primeras 24 horas ⁽⁶⁾. En este caso la HIT se puede complicar con una reacción anafiláctica tras el bolo de heparina. Aunque una vez desaparecen los anticuerpos transitorios, tras 50-85 días, la nueva generación de anticuerpos requiere como mínimo 5 días. Es decir, en un siguiente caso, si los anticuerpos anteriores ya han desaparecido, no hay una respuesta más rápida ^(1,8).

-Inicio tardío: en algunos pacientes se desarrolla tras el cese del tratamiento con heparina. Estos pacientes pueden presentar trombosis hasta 3 semanas después del inicio de la exposición a la heparina. Puede tener una gran morbilidad si no es

detectado, ya que la mayoría de estos pacientes desarrollan HIT después de salir del hospital ⁽¹⁾.

-HIT autoinmune o espontánea: es rara pero puede ser catastrófica. Se desarrolla en ausencia de exposición a la heparina, frecuentemente tras cirugía mayor o infección reciente. En contraste con la HIT típica, la trombocitopenia puede durar semanas a pesar de emplear tratamiento anticoagulante alternativo a la heparina ^(1,13).

Según otros autores se clasifica en:

-Tipo 1 de HIT: Descenso transitorio en el recuento de plaquetas en los dos primeros días de exposición a heparina. Tras la continua administración de heparina el recuento suele volver a ser normal. Se debe al efecto directo de la heparina en las plaquetas, causando agregación no inmuno-mediada. No es clínicamente significativa. Su manejo debe ser expectante sin cambiar el tratamiento con heparina ⁽⁶⁾.

-Tipo 2 de HIT: debido a los anticuerpos anti PF4-heparina se genera un síndrome clínicamente significativo ⁽⁶⁾.

-HIT subclínica: cuando un paciente se ha recuperado de un episodio de HIT y tiene anticuerpos persistentes. Tienen alto riesgo de recurrencia de HIT si se vuelven a exponer a heparina ⁽⁶⁾.

-HIT espontánea o autoinmune: anteriormente explicada.

5.4.3 Trombosis

La complicación más frecuente de la HIT es el tromboembolismo venoso, lo padecen entre el 17-55% de los pacientes con trombocitopenia. En concreto los tipos de trombosis que se asocian con más frecuencia son el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores ⁽¹⁾. En un 25% de los casos la trombosis puede preceder a la caída de plaquetas ^(6,7). La trombosis arterial puede presentarse en extremidades pudiendo progresar a necrosis con necesidad de amputación. También puede presentarse como infarto de miocardio o ictus, pero tiene una menor frecuencia que la trombosis venosa (3-10%). Los eventos trombóticos venosos predominan sobre los arteriales en un ratio de 4:1. Es

importante recalcar que no todas las trombosis en pacientes recibiendo heparina representan una HIT ⁽⁷⁾.

Otras manifestaciones menos comunes son: lesiones cutáneas necróticas en los puntos de administración de la heparina, cuya aparición debe sugerir inmediatamente HIT ⁽⁶⁾, gangrena en extremidades o reacciones anafilácticas tras inyección de heparina intravenosa en bolus. A pesar de haber trombocitopenia, las complicaciones hemorrágicas en este cuadro suelen ser infrecuentes ⁽⁸⁾.

5.5 DIAGNÓSTICO

Se basa en la combinación de un cuadro clínico compatible y la presencia de anticuerpos anti complejo PF4-heparina activadores de plaquetas. Ninguno de éstos es suficiente por sí solo ^(6,8).

Los clínicos con menor familiaridad con este cuadro, deberían consultar a un hematólogo tan pronto como sea posible, para determinar la probabilidad de HIT. Esto se debe por una parte a que un diagnóstico presuntivo de esta entidad implica cambios importantes en el manejo de la anticoagulación, como el cese de la heparina y la administración de un anticoagulante no heparínico, que conllevan posibilidad de sangrado grave y alto coste del tratamiento en caso de que el diagnóstico sea incorrecto. Por otra parte, la falta de su diagnóstico puede llevar a una trombosis que ponga en riesgo la vida del paciente ⁽¹⁴⁾.

5.5.1 Diagnóstico clínico o pretest

5.5.1.1 Score 4T:

Es el esquema de predicción diagnóstica que más se emplea ante la sospecha de este cuadro clínico. Se realiza una estimación de la probabilidad de HIT, basada en la cuantificación de 4 aspectos clínicos relacionados con la HIT: trombocitopenia (porcentaje de descenso y nadir o recuento más bajo), timing o día en el que descienden las plaquetas, trombosis y la posibilidad de que la trombocitopenia sea debida a otras causas (**Tabla 2**).

Se considera el mejor método para excluir la HIT ^(2,8).

Tabla 2: Score de las 4T.

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia (comparar recuento más alto con el más bajo → % de descenso)	>50% de descenso + Nadir $\geq 20 \times 10^3 / \mu\text{L}$ SIN cirugía en los 3 días previos	>50% de descenso PERO cirugía en los 3 días previos O Cualquier disminución y nadir $< 20 \times 10^3 / \mu\text{L}$ y $> 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$	$< 30\%$ e descenso O Cualquier descenso con nadir $\leq 10 \times 10^3 / \mu\text{L}$
Timing o cronología del descenso de plaquetas. Día 0 es el primer día de exposición a heparina	-Descenso plaquetas primeros 5-10 días -Descenso plaquetas en el primer día con exposición en los 5-30 días previos	-Coherente con descenso los días 5-10, pero falta de recuentos previos -Descenso en el primer día Y exposición en los pasados 31-100 días -Descenso tras el día 10	-Descenso el 4º día, sin exposición en los 100 días previos
Trombosis (u otras manifestaciones clínicas)	-Nueva trombosis venosa o arterial -Necrosis en la zona de inyección de heparina -Reacción anafilactoide tras bolo de heparina iv	-Trombosis recurrente durante tratamiento con dosis terapéuticas -Sospecha de trombosis en espera de confirmación -Lesiones eritematosas en puntos de inyección	-Ausencia de síntomas de trombosis
oTras causas de trombocitopenia	Sin otra explicación alternativa	Otra causa posible: -Sepsis sin germen conocido -Trombocitopenia asociada a inicio de ventilación mecánica	Otra causa probable: -Postoperatorio 72h -Bacteriemia o fungemia -CID de otra causa - $< 20 \times 10^3$ plaquetas/ μL y fármaco frecuentemente implicado en trombocitopenia -Quimioterapia o radioterapia los últimos 20 días

Nadir: el recuento de plaquetas más bajo, iv: intravenosa, CID: coagulación intravascular diseminada.
Interpretación de la puntuación: 0-3 puntos: Baja probabilidad clínica de HIT, 4-5 puntos: Probabilidad clínica intermedia de HIT, 6-8 puntos: Alta probabilidad clínica de HIT.

La validación de la utilidad de este score viene de un metaanálisis de 3068 pacientes con sospecha clínica de HIT que fueron seguidos prospectivamente o retrospectivamente ⁽⁶⁾. En este metaanálisis se concluye que los pacientes con puntuación baja pueden seguir con heparina ya que la probabilidad de tener HIT es muy baja. Ha demostrado tener un gran valor en la exclusión de la entidad, siendo el valor predictivo negativo de las puntuaciones bajas de 0,998. En cambio, si la puntuación total es alta o intermedia, se necesitan determinaciones de laboratorio rápidas y lo más específicas posibles para establecer el diagnóstico, ya que el valor predictivo positivo de la puntuación alta es 0,64 y el de la intermedia 0,14 ^(2,6,8). En el metaanálisis se concluye que los pacientes con puntuación alta pueden ser tratados con un fármaco alternativo a la heparina en espera de los resultados de las pruebas de laboratorio ⁽⁸⁾. Se ha observado que tiene como limitación una moderada variabilidad interobservador, debido a que es un cuadro clínico en el que no se tiene gran experiencia ^(6,7). Cualquier cambio en los hallazgos clínicos debe ser tenido en cuenta para reevaluar y recalcular el Score de las 4T ⁽⁶⁾.

5.5.1.2 Otros Scores

-HIT Expert Probability Score (HEP): fue el primer sistema de puntuación. Empleó la opinión de 26 expertos sobre la importancia de características diagnósticas asociadas a la HIT. Se emplea menos porque es complejo y no ha sido validado prospectivamente en grandes estudios ^(2,7).

-Modelo Lillo-Le Louet: de uso exclusivamente en contexto de un bypass cardiopulmonar. Evalúa la cronología del descenso de las plaquetas y la duración del bypass cardiopulmonar. Tampoco ha sido evaluado prospectivamente y no puede ser aplicado en pacientes que pertenezcan a otra población ⁽⁶⁾.

5.5.2 Test de laboratorio:

Se realizan cuando hay sospecha de HIT basada en hallazgos clínicos ⁽⁴⁾. Se emplean dos tipos de ensayos serológicos: ensayos antigénicos que detectan la presencia de anticuerpos (inmunoensayos enzimáticos) y ensayos funcionales que detectan la activación plaquetaria inducida por estos anticuerpos en presencia de heparina ^(7,8).

5.5.2.1 Los inmunoensayos enzimáticos (ELISA)

Son muy sensibles para detectar los anticuerpos, aunque su especificidad es baja. Los que solo detectan la subclase IgG muestran mayor especificidad. Son rápidos y ampliamente disponibles ⁽⁶⁾.

5.5.2.1.1 Inmunoensayo de flujo lateral para la detección de anticuerpos IgG contra complejos PF4-polianión.

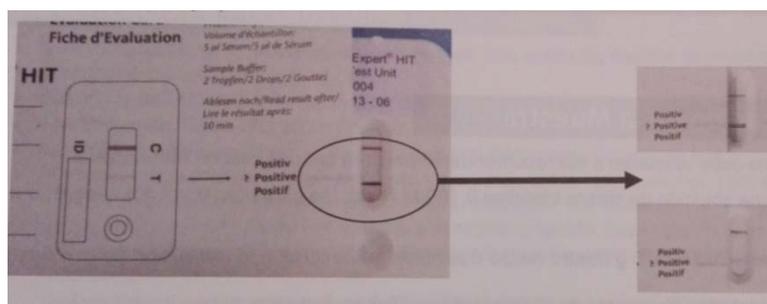
Es un test comercial realizado por el laboratorio Stago® y diseñado para obtener un resultado rápido. Se basa en la detección cualitativa de anticuerpos IgG contra complejos PF4-polianión en suero o plasma humano ⁽¹⁵⁾. Este test diagnóstico ayuda a proporcionar un tratamiento apropiado más temprano y una reducción de los costes ⁽¹⁶⁾.

Componentes:

- Muestra de sangre del paciente
- Test Unit: membrana recubierta con anticuerpos policlonales de cabra antiIgG humana y anti-ligando conjugados con sales de oro.
- Tampón o Sample buffer: contiene un complejo formado por PF4 y un polianión marcado con un ligando.
- Tarjeta de evaluación

Procedimiento: mediante una pipeta se coloca la muestra de sangre en el punto de aplicación de la Test Unit. Se añade inmediatamente el tampón, que hace migrar la muestra a través de la membrana de la Test Unit. Debe incubarse durante 10 minutos a temperatura ambiente. En caso de que estén presentes en la muestra del paciente los anticuerpos IgG anti PF4-heparina, se unirán al complejo PF4-polianión marcado con un ligando. Durante la migración a través de la membrana, se unen las nanopartículas de oro que llevan el anticuerpo anti-ligando al ligando del complejo PF4-polianión. En la membrana de nitrocelulosa, los anticuerpos anti-IgG humana capturan los anticuerpos IgG del paciente en caso de que estén presentes, y como se aprecia en la **Figura 4**, aparece una línea coloreada en la membrana ⁽¹⁵⁾.

Figura 4 Ejemplos de resultados del inmunoensayo ⁽¹⁵⁾.



El resultado es positivo si la línea de la prueba-T es del mismo color o de un tono más oscuro que el de la línea de la tarjeta de evaluación suministrada.

Tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 93%. Estos datos se basan en un estudio clínico realizado con 452 muestras con sospecha de HIT en el que se usó la prueba funcional de activación plaquetaria dependiente de la heparina como estándar de referencia ⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, es una prueba que se emplea a modo de screening inicial, descartando HIT cuando el resultado es negativo. Hay un gran potencial de sobrediagnosticar HIT si cualquier inmunoensayo enzimático positivo es considerado como confirmación diagnóstica de HIT independientemente del escenario clínico ⁽¹⁷⁾.

Una estrategia para incrementar la especificidad de los inmunoensayos es medir la intensidad del cambio colorimétrico de la muestra del paciente, ya que se correlaciona con la concentración de anticuerpos. Esta intensidad es representada mediante la densidad óptica (OD) medida con un espectrofotómetro. Una densidad óptica mayor se relaciona con un título de anticuerpos mayor, y por lo tanto más sugestivo de HIT ^(1,6). Parece que diferentes estudios determinan que un umbral de la $OD > 1.0$ combinado con una sospecha clínica alta puede ser igual de útil que un test funcional en el diagnóstico de HIT ^(8,18).

5.5.2.2 Ensayos funcionales:

Detectan la capacidad de los anticuerpos del suero del paciente para activar las plaquetas del test. Se consideran las pruebas diagnósticas de referencia del cuadro, pero su uso está limitado en la clínica por varias razones ⁽⁸⁾. Están disponibles en muy pocos centros, están restringidos a laboratorios especializados, son técnicamente complejos, en ocasiones se precisa el uso de isótopos, el tiempo de respuesta es mayor y hay falta de estandarización en su inclusión en el diagnóstico de HIT ^(7,8).

Por estos motivos, se reservan para los casos en los que el inmunoensayo es indeterminado o cuando los hallazgos clínicos y los resultados del inmunoensayo son discordantes ⁽⁶⁾. Hay distintos tipos:

5.5.2.2.1 Ensayo de liberación de serotonina

Mide la activación plaquetaria mediante la detección de la liberación de C₁₄-serotonina por parte de las plaquetas del test en presencia del suero del paciente y heparina ⁽⁶⁾.

5.5.2.2.2 Activación plaquetaria inducida por heparina (HIPA)

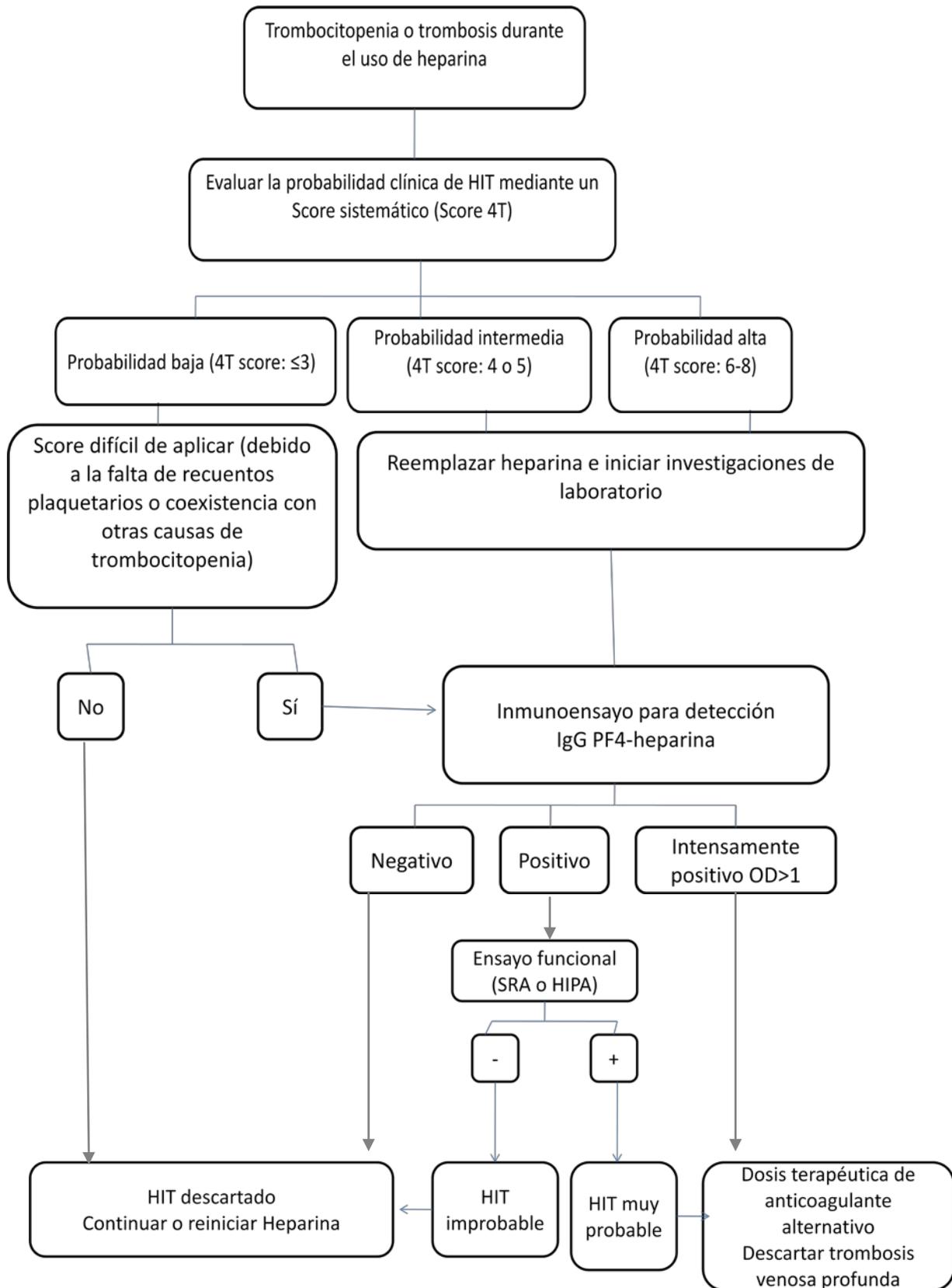
Se añade un plasma rico en plaquetas de un donante sano al suero de un paciente con sospecha de HIT. Después se mide la agregación plaquetaria en ausencia de heparina y en presencia de concentraciones bajas y altas de heparina. Se considera test positivo cuando ocurre una mínima agregación plaquetaria en ausencia de heparina y en presencia de altas concentraciones de ésta, y una intensa agregación en presencia de concentraciones bajas de heparina (0,1-0,3 unidades/mL). Tiene una especificidad mayor del 90% ⁽⁶⁾.

5.5.3 Algoritmo diagnóstico

Este algoritmo diagnóstico se emplea como guía para tomar decisiones en pacientes con sospecha de HIT. Primero, incluye la realización de una evaluación clínica mediante el Score 4T, logrando una probabilidad clínica o pre-test de tener HIT, y después la realización de diferentes test de laboratorio, obteniendo una probabilidad diagnóstica de HIT post-test ⁽¹⁾.

En centros en los que los ensayos funcionales no están disponibles, se incluyen otras opciones como la medición de la reactividad del inmunoensayo mediante la medición de la densidad óptica, tomando valores >1 como marcador de anticuerpos clínicamente relevantes ⁽¹⁾.

En algunos estudios concluyen que pacientes con una probabilidad clínica alta y un inmunoensayo enzimático intensamente positivo, no necesitan un test funcional para confirmar el diagnóstico ⁽⁷⁾.

Figura 5: Algoritmo diagnóstico de HIT ⁽¹⁾.

OD: densidad óptica. SRA: ensayo de liberación de serotonina. HIPA: activación plaquetaria inducida por heparina.

Existe un estudio retrospectivo que evalúa la calidad de este algoritmo diagnóstico en 101 pacientes con sospecha de HIT, siendo su eficacia, especificidad y sensibilidad del 94%. En este estudio concluyen que el uso del algoritmo diagnóstico conduce a resultados más rápidos y a una disminución del coste de los análisis. El punto débil del algoritmo es el riesgo de que el Score 4T esté mal calculado, lo cual ocurre debido a la insuficiente experiencia de la mayoría de clínicos con esta patología. Por este motivo, consideran muy importante dar instrucciones claras desde el laboratorio y el departamento de hematología ⁽¹⁹⁾.

5.5.4 Diagnóstico diferencial

La distinción puede ser difícil porque muchas condiciones médicas y diferentes fármacos pueden generar trombocitopenia, y el uso de heparinas en pacientes hospitalizados es muy común ⁽⁶⁾.

5.5.4.1 Coagulación intravascular diseminada (CID), sepsis e infección

La trombocitopenia es una complicación frecuente de infecciones severas debida al consumo de plaquetas intravascular. Tanto HIT como CID pueden ir acompañadas de trombosis, aunque en los pacientes con CID también son posibles las hemorragias. A diferencia de HIT, en la CID se asocian pruebas de coagulación alteradas (TTPa y TP prolongados, fibrinógeno bajo). Además en las trombocitopenias asociadas a infecciones hay más signos de supresión de médula ósea como anemia y leucopenia ⁽⁶⁾.

5.5.4.2 Trombocitopenia inmune primaria (PTI)

Ocurre a causa de la formación de anticuerpos tipo IgG que actúan contra las glicoproteínas de la membrana de la plaqueta. Solo los anticuerpos de la HIT activan plaquetas y pueden generar trombosis. La PTI se manifiesta fundamentalmente como hemorragia mucocutánea (púrpura, equimosis, epistaxis, gingivorragias...) ⁽⁶⁾.

5.5.4.3 Microangiopatías trombóticas

Son un grupo de enfermedades asociadas a lesiones vasculares que causan fragmentación mecánica de eritrocitos y plaquetas, cursando con trombocitopenia. Incluyen el síndrome hemolítico urémico (SHU) y la purpura trombocitopénica trombótica (PTT). Se caracterizan por presentar eritrocitos fragmentados conocidos como esquistocitos en el frotis sanguíneo y trombosis microvascular en vez de en grandes vasos ⁽⁶⁾.

5.5.4.4 Síndrome antifosfolípido

Puede ocurrir en el contexto de un lupus o independientemente. Se caracteriza por autoanticuerpos contra las membranas fosfolípídicas, y generalmente se acompaña de trombocitopenias $>50 \times 10^3/\mu\text{L}$ y puede ir acompañado de trombosis venosa y arterial. A diferencia de HIT, estos autoanticuerpos interactúan con fosfolípidos y causan prolongación del TTPa ⁽⁶⁾.

5.5.4.5 Bypass cardiopulmonar e inhibidores de la Glicoproteína (Gp) IIb/IIIa

Es frecuente ver trombocitopenias en contexto de bypass cardiopulmonar o cirugías cardíacas. Las causas más comunes son, la destrucción mecánica de las plaquetas debida al contacto de éstas con la superficie del circuito extracorpóreo y los fármacos inhibidores de la Gp IIb/IIIa (abciximab y tirofiban). Al contrario que en la HIT, la disminución del recuento de plaquetas tras el bypass ocurre en las primeras 72 horas tras la administración y mejora después y además el nadir suele ser más bajo ^(6,9).

5.5.4.6 Hipersensibilidad retardada y reacción alérgica cutánea

Suelen ser placas eritematosas y eccematosas sin necrosis. No suelen estar relacionadas con trombosis. Al igual que en la HIT asociada a necrosis cutánea, la trombocitopenia puede estar ausente. Si se realiza una biopsia cutánea, en HIT se ven trombos microvasculares dérmicos y en la reacción alérgica se vería un infiltrado perivascular de linfocitos, histiocitos y a veces eosinófilos en la dermis. También se podrían realizar test de laboratorio para diferenciarlos ⁽⁶⁾.

5.6 TRATAMIENTO

El primer paso es la retirada inmediata de heparina, seguida de la administración de anticoagulantes no heparínicos para la reducción de la generación de trombina ⁽⁸⁾.

El tratamiento debe administrarse tanto si cursa con trombosis asociada como si no, ya que en caso de HIT aislada, la supresión simple de la heparina no previene la trombosis. Diversos estudios observacionales sugieren riesgo sustancial de trombosis en pacientes con HIT aislada del 23-52%, con una mortalidad del 4,5% ⁽⁸⁾.

5.6.1 Anticoagulantes no heparínicos

No existen estudios comparativos directos entre los distintos tipos de anticoagulantes alternativos (**Tabla 3**) ⁽⁹⁾. Además ninguno de estos fármacos tiene antídoto, por lo que la elección del fármaco apropiado debe basarse en su disponibilidad, la experiencia en su uso, los métodos de monitorización disponibles y la situación clínica del paciente, considerando especialmente su función renal y hepática ^(1,8,9).

Tabla 3: principales anticoagulantes usados en el tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina ⁽⁷⁾

Agente	Mecanismo de acción	Aclaramiento	Vida media	Vía administración	Monitorización
Argatroban	Inhibidor directo de trombina	Hepatobiliar	40-50 min	Intravenosa	Sí, con TTPa
Danaparoid	Inhibidor del F.Xa	Renal	24h	Intravenosa o subcutánea	Sí, con actividad anti-factor Xa
Fondaparinux	Inhibidor del F.Xa	Renal	17-20h	Subcutánea	No requiere
Bivalirudin	Inhibidor directo de trombina	Renal y enzimático	25 min	Intravenosa	Sí, con TTPa

F.Xa: factor X activado. TTPa: tiempo de trombolastina parcial activado.

5.6.2 Indicaciones específicas:

-Basándose en los datos de eficacia y menor riesgo de sangrado, actualmente se prefiere usar fondaparinux en pacientes con función renal normal ⁽⁷⁾.

-En pacientes que precisan anticoagulación y tienen insuficiencia renal está indicado argatroban a dosis terapéuticas, ya que se metaboliza en el hígado ^(8,14).

-En pacientes con insuficiencia hepática está indicado fondaparinux o danaparoid a dosis terapéuticas ⁽¹⁴⁾. En este caso si se usara argatroban, se prolongaría su vida media, por lo que no se debe emplear ⁽⁸⁾.

-En pacientes con insuficiencia renal y hepática están indicados argatroban o bivalirudina a dosis reducidas ⁽¹⁴⁾.

-En embarazadas la incidencia es extraordinariamente rara, aún así el anticoagulante de elección es el danaparoid, ya que no atraviesa la placenta ⁽⁸⁾.

5.6.3 Duración del tratamiento anticoagulante

En los casos de HIT aislada (sin trombosis) se debe continuar con anticoagulación alternativa a dosis terapéuticas hasta que el recuento de plaquetas se estabilice por encima de $150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ idealmente.⁷ Debido a que el riesgo trombótico es reversible y transitorio, los estudios realizados sugieren que debe prolongarse la anticoagulación durante 4 a 6 semanas con anticoagulante no cumarínico ^(7,8).

En cuanto al manejo de HIT con trombosis, se sugiere que la anticoagulación se prolongue tres meses ⁽⁷⁾.

5.6.4 Transición a antagonistas de la vitamina K

Debe evitarse una introducción precoz de los antagonistas de la vitamina K, porque tienen el potencial de empeorar el estado protrombótico a través de la reducción rápida de la proteína C, un inhibidor de la coagulación natural. Se debe introducir una vez el recuento plaquetario llegue a niveles normales ($150 \times 10^3 / \mu\text{L}$) ⁽⁷⁾.

No debe empezarse con dosis de carga, para evitar el brusco descenso de la proteína C. Se debe comenzar con una dosis baja y se irá aumentando gradualmente para alcanzar un INR entre 2 y 3 ⁽⁷⁾.

El antagonista de la vitamina K debe solaparse por lo menos cinco días con el anticoagulante no heparínico empleado para el tratamiento, y éste último se suspenderá cuando el INR esté en rango y sea estable ^(7,8).

Un caso especial resulta el paciente que se encuentra en tratamiento con antagonistas de la vitamina K durante el diagnóstico de HIT. En este caso, se recomienda la administración de vitamina K para revertir el efecto del descenso de la proteína C ⁽⁹⁾.

5.6.5 Transfusión de plaquetas

La hemorragia espontánea es poco frecuente a pesar de que en ocasiones la cifra de plaquetas es baja. Se sugiere transfundir plaquetas sólo en caso de hemorragia grave o durante la realización de un procedimiento invasivo con alto riesgo de sangrado. Debido a la limitada evidencia disponible, la guía del American College of Chest Physicians (ACCP) no recomienda una transfusión de plaquetas de rutina en los pacientes con HIT ⁽²⁾.

5.6.6 Plasmaféresis

En la guía de la American Society of Apheresis, este tratamiento es una recomendación de grado 2C. Las guías de la ACCP no hablan sobre su uso en el tratamiento de los pacientes con HIT ⁽⁶⁾. Su uso parece justificado cuando las opciones de tratamiento son insuficientes, por ejemplo, cuando es refractario a los inhibidores directos de trombina ⁽²⁰⁾.

5.7 EVOLUCIÓN

Tras la retirada de heparina, la resolución de la trombocitopenia típicamente ocurre durante los siguientes 7 días. A pesar de la rápida normalización del recuento plaquetario y la resolución de la clínica, los anticuerpos pueden persistir 2-3 meses. Por esta razón no debe emplearse ningún tipo de heparina durante ese tiempo ⁽⁶⁾.

En caso de que no aumente el recuento plaquetario, deben tenerse en cuenta otras posibles causas de trombocitopenia o si se sigue expuesto a heparina ⁽⁶⁾.

5.8 INDICACIONES FUTURAS

En los pacientes con antecedentes de HIT se sugiere evitar la heparina de por vida. Esta información debe ser transmitida al paciente, a la familia o a las personas que estén a su cargo, y debe estar escrito en la historia clínica del paciente.

Un reto particular es el paciente con antecedentes de HIT que requiere un Bypass cardiopulmonar, ya que la HNF es el tratamiento antitrombótico gold standard para esta intervención. Los pacientes con historia de HIT de hace menos de 100 días deben realizar un test serológico, ya que los anticuerpos de HIT son transitorios y

generalmente no se detectan a partir de los 50-85 días. Si son indetectables y el recuento plaquetario se ha recuperado, la recomendación de la ACCP es que los pacientes pueden ser reexpuestos a la heparina durante la cirugía cardíaca. Sería conveniente que en el post-operatorio se monitorizara el recuento plaquetario, a pesar de que los estudios indican que en ausencia de anticuerpos no hay respuesta inmune mnésica. Por lo tanto en este caso, la heparina debe limitarse al procedimiento quirúrgico, empleando anticoagulación alternativa en el perioperatorio ^(2,14). Otras opciones en situaciones urgentes con anticuerpos positivos son: la plasmaféresis para la eliminación de éstos o el empleo de bivalirudina ⁽¹⁾.

En pacientes con historia previa de HIT que presenten una nueva trombosis aguda (no relacionada con HIT) y función renal normal, se sugiere uso de fondaparinux a dosis plenas ⁽⁸⁾.

La inmunoglobulina G a altas dosis bloquea los receptores Fc γ de las plaquetas. Hay poca información sobre si podría ser una opción, junto con anticoagulación, en pacientes con alto riesgo de trombosis y hemorragia o en pacientes con HIT autoinmune ⁽¹⁾.

5.9 ÁREAS DE INCERTIDUMBRE

La reciente observación de que los anticuerpos antiPF4-heparina pueden desarrollarse también en personas sanas tras exposición a heparina sugiere que algunas personas pueden estar predispuestas a la formación de estos anticuerpos.² Según un estudio de la revista Clinical Laboratory, un polimorfismo del receptor Fc γ RIIIa de las plaquetas es un factor predisponente para la manifestación de HIT en forma de trombocitopenia ⁽²¹⁾.

Muchos de los mecanismos implicados todavía son desconocidos. Pueden estar implicados el aumento de inflamación sistémica y las diferencias en las glicoproteínas de la superficie de las plaquetas. De momento es desconocido por qué es más frecuente en mujeres ⁽⁶⁾.

Se sugiere que la monitorización del recuento de plaquetas debe hacerse sólo en caso de que el clínico considere que el riesgo de HIT es superior al 1% ⁽⁸⁾. Ésta debe hacerse cada 2-3 días, desde el día 4 hasta el día 14 o el cese de heparina ⁽⁷⁾. Otros

artículos recomiendan la monitorización los días 5,7 y 9 tras la administración de heparina, ya que así se permite el reconocimiento de HIT en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, incluso monitorizando las plaquetas, la primera complicación trombótica puede no ser prevenible, porque aproximadamente en un 20% de los pacientes ocurre antes o durante el descenso del recuento de plaquetas ⁽¹⁾.

Se ha realizado un estudio en varios hospitales sobre el impacto inicial y a largo plazo de la implementación de un protocolo llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que coordine la realización de los test diagnósticos y el tratamiento de los pacientes con sospecha de HIT. Se ha visto que al realizar este protocolo hay una disminución importante de los test diagnósticos funcionales realizados, así como una disminución del uso inadecuado de anticoagulantes alternativos a la heparina. Por lo tanto, se trata de un enfoque seguro y costo-efectivo para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad ⁽²²⁾.

Es importante comentar que la mayoría de recomendaciones de las guías son de bajo grado de evidencia porque de momento no hay apenas información de ensayos clínicos aleatorios ⁽¹⁾.

5.10 RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

La paciente descrita al inicio tenía un descenso marcado de las plaquetas tras nueve días de tratamiento con heparina no fraccionada. Se realizó una interconsulta a hematología y por la presentación clínica, se sospechó la posibilidad de que la trombocitopenia fuera inducida por la heparina. En la **Tabla 4** aparece calculado el recomendado Score 4T, que sirve para determinar qué probabilidad hay de que la paciente tenga HIT según su clínica.

Se realiza el test de detección de anticuerpos anti-PF4/heparina y resulta positivo. El resto de métodos diagnósticos no se encuentran disponibles en el hospital, por lo que debido a la probabilidad clínica alta y los anticuerpos positivos se decide retirar la HNF y se sustituye por fondaparinux subcutáneo. A diferencia de la HNF, el fondaparinux no requiere monitorización analítica.

Tabla 4. Score de las 4T realizado para calcular la probabilidad clínica de HIT.

Trombocitopenia	<p>Descenso de >50% de las plaquetas → 73%</p> <ul style="list-style-type: none"> - Al ingreso $343 \times 10^3/\mu\text{L}$ - 9º día de ingreso $93 \times 10^3/\mu\text{L}$ <p>Nadir mayor de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ → $78 \times 10^3/\mu\text{L}$</p>	2 puntos
Timing/cronología	<p>Descenso entre el 5º y 10º día tras el inicio de heparina: 9º día</p>	2 puntos
Trombosis	<p>No presenta nuevas trombosis (las padecidas han sido debidas a diseminación del primer trombo aórtico)</p>	0 puntos
Otras causas posibles	<p>No cumple ninguna otra causa probable de trombopenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - El postoperatorio reciente (72h) queda descartado, ya que la trombocitopenia ocurre el 9º día de postoperatorio. - El recuento plaquetario es demasiado alto para que sea debido al antibiótico - No sepsis 	2 puntos

El resultado de 6 puntos sobre 8 indica alta probabilidad clínica de HIT.

Debido a la insuficiencia renal severa que presenta la paciente, el servicio de hematología solicita vía urgente argatroban, no disponible en Osakidetza. Tiene indicación como tratamiento anticoagulante en HIT en casos de insuficiencia renal. Cuatro días más tarde lo reciben y se suspende fondaparinux para iniciar argatroban en perfusión continua. Este fármaco requiere monitorización con el TTPa cada 24 horas (debe mantenerse entre 60-90 segundos) y se debe modificar su velocidad de perfusión como indica su ficha técnica.

Dos semanas después, se inicia anticoagulación con Sintrom. Se mantiene doble anticoagulación con argatroban + Sintrom durante 5 días, buscando un $\text{INR} < 4$. Cuando el INR está en rango y estable se suspende argatroban, estando indicado mantener el tratamiento anticoagulante con Sintrom al menos durante seis meses, precisando valoración posterior de cara a prolongar la anticoagulación de forma indefinida o retirarlo.

La importancia del diagnóstico correcto de HIT en este caso radica en que se ha conseguido que no empeore el cuadro de trombosis que fue motivo de ingreso y que

la paciente tenga una evolución aceptable. Se ha actuado correctamente, ya que ante el hallazgo de la trombocitopenia en la analítica, se realiza una interconsulta a hematología, quienes sospechan del cuadro, descartan otras posibles causas y deciden el abordaje terapéutico. Finalmente, se consigue la resolución de la trombocitopenia durante la siguiente semana.

Un punto a mejorar, sería realizar la medición de la densidad óptica de la muestra del inmunoensayo para aumentar la especificidad de la prueba diagnóstica, ya que las pruebas funcionales tienen un acceso más restringido y en este hospital no están disponibles. El estudio espectrofotométrico aumenta la especificidad del inmunoensayo debido a que el grado de densidad óptica se correlaciona con la concentración de anticuerpos, y un título de anticuerpos mayor es más sugestivo de HIT. Por lo que combinando una sospecha clínica alta y un inmunoensayo positivo con densidad óptica >1.0 se puede realizar el diagnóstico de HIT con más certeza, y además es una técnica accesible y de menor coste que los ensayos funcionales.

6. CONCLUSIONES

La trombocitopenia inducida por heparina es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente letal. Es muy frecuente hallar trombocitopenia en pacientes hospitalizados, pero su presencia durante un tratamiento con heparina debe hacer tener en cuenta este cuadro en el diagnóstico diferencial. Además, resulta indispensable conocer los posibles efectos adversos de la heparina, ya que es un fármaco que se emplea muy a menudo en la práctica clínica.

A diferencia de otras trombocitopenias que pueden cursar con hemorragia, en la HIT se genera un estado de hipercoagulabilidad debido a una intensa producción de trombina de origen inmune. Es por esto que paradójicamente puede generarse una trombosis, cuando era lo que se intentaba prevenir o tratar con la heparina.

Se consideran factores de riesgo el uso de heparina no fraccionada, el sexo femenino y el tratamiento con heparina en contexto de cirugía cardíaca y ortopédica.

Diversos estudios recomiendan como estrategia diagnóstica inicial realizar el Score de las 4T ante una trombocitopenia o trombosis durante el uso de heparina para evaluar la probabilidad clínica de HIT. En caso de obtener una probabilidad

diagnóstica media o alta se recomienda realizar un inmunoensayo para detectar los anticuerpos IgG antiPF4-heparina, y en caso de que sea positivo medir la densidad óptica de la muestra. Se considera diagnóstico muy probable de HIT ante una probabilidad clínica media o alta, inmunoensayo positivo y además, densidad óptica de la muestra >1.0 .

Se concluye que la monitorización del recuento de plaquetas debe hacerse solo cuando el clínico considera que el riesgo de HIT es superior al 1%.

El abordaje terapéutico consiste en el cese inmediato de heparina e inicio de anticoagulantes no heparínicos para la reducción de la formación de trombina, eligiendo el fármaco según disponibilidad, función renal y hepática. El aumento progresivo del recuento plaquetario tras la retirada de la heparina, es otro indicador de que la trombocitopenia era de origen farmacológico.

Cuando el recuento plaquetario llega a niveles normales, se debe realizar una transición a antagonistas de la vitamina K. Se sugiere que la duración del tratamiento anticoagulante sea de 4-6 semanas, y debe prolongarse hasta 3 meses en caso de trombosis asociada.

Se recomienda evitar la heparina de por vida, pero sobre todo los siguientes 2-3 meses, que es el tiempo que tardan los anticuerpos en desaparecer. Si en el futuro es preciso emplear heparina, se deberá consultar siempre con el especialista.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):252-261
2. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced thrombocytopenia. A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(21):2519-32
3. Reverter Calatayud JC, Vicente García V. Enfermedades de la hemostasia. En: Rozman C, Farreras P. *Medicina Interna.* 17ª edición. Barcelona: Elsevier; 2012. 1637-1665.
4. Lorenzo Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro JC, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez MA, Portolés Pérez A. Velázquez Manual de

- Farmacología Básica y clínica. 18ª edición. Madrid: Médica Panamericana; 2012.
5. Wanat M, Fitousis K, Hall J, Rice L. PF4/Heparin antibody testing and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in the intensive care unit. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19(3):297-302.
 6. Coutre S. Clinical presentation and diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. In: Leung LK, Tirnauer JS, editors. *UpToDate*; 2017.
 7. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin Anticoagulants for Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013; 368(8):737-744
 8. Arranz JM. Tratamiento y prevención de la trombocitopenia inducida por heparina. En: Rocha Hernando E, Lecumberri Villamediana R. *Enfermedad tromboembólica venosa: Resumen y comentarios a la 9ª Conferencia del American College of Chest Physicians, Guía de práctica clínica basada en la evidencia*. Madrid: Grupo acción médica; 2012. 89-104.
 9. Cruz-González I., Sánchez-Ledesma M., Sánchez P., Jang I.K. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60: 1071 – 1082
 10. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS): Ficha técnica de Heparina sódica. [Consultado 12 Feb 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/50156/50156_ft.pdf
 11. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2017. Junqueira DR, Perini E, Penholati RR, Carvalho MG. Unfractionated heparine versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. Citado en *Cochrane Library* CD007557
 12. Sartori M, Favaretto E, Migliaccio L, Guazzaloca G, Legnani C, Palareti G et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res*. 2016;139:154-7.
 13. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Crit Care Med*. 2017; 45(1):28-34
 14. Coutre S. Management of heparin-induced thrombocytopenia. In: Leung LK, Tirnauer JS, editors. *UpToDate*; 2017.

15. STic EXPERT® HIT. Inmunoensayo de flujo lateral para la detección de anticuerpos IgG contra complejos PF4/polianión. Stago.
16. Caton S, O'Brien E, Pannelay AJ, Cook RG. Assessing the clinical and cost impact of on-demand immunoassay testing for the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2016; 140:155-162
17. Lo GK, Sigouin CS, Warkentin TE. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol.* 2007; 82(12):1037-43
18. Chan CM, Woods CJ, Warkentin TE, Sheppard JI, Shorr AF. The role for optical density in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest.* 2015;148(1):5-61.
19. Farm M, Bakchoul T, Frisk T, Althaus K, Odenrick A, Norberg EM, et al. Evaluation of a diagnostic algorithm for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2017; 152:77-81
20. Onwuemene O, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia: research and clinical updates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016; 2016(1):262-268
21. Slavik L, Svobodova G, Ulehlova J, Krcova V, Hlusi A, Prochazkova J et al. Polymorphism of the Fcγ Receptor II as a possible predisposing factor for Heparin induced thrombocytopenia. *Clin lab.* 2015;61(8):1027-32.
22. Lim MY, Foster J, Rourke A, Greenberg CS. Initial and long term impact of a multi-disciplinary task force in the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* 2018; 45(1):130-134.