

Trombocitopenia inducida por heparina y cirugía cardíaca

M. RIERA SAGRERA, A. RODRÍGUEZ SALGADO, J. PÉREZ BÁRCENA,
A. CARRILLO LÓPEZ Y J. IBÁÑEZ JUVE

Servicio Medicina Intensiva y Unidad Coronaria. Hospital de Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

La incidencia de la trombocitopenia inducida por heparina tipo II (TIH-II) es aproximadamente un 1%, pero puede ser más elevada en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. La TIH-II puede ocasionar una elevada morbimortalidad en relación con sus complicaciones trombóticas, especialmente si no se diagnostica precozmente. Presentamos el caso de una TIH-II desarrollada en el postoperatorio de una anuloplastia mitral. Se revisan sus mecanismos fisiopatológicos, la importancia de la sospecha clínica ante la presencia de trombos resistentes a la terapia anticoagulante habitual y la complejidad del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: trombocitopenia, heparina, cirugía cardíaca, trombosis.

THROMBOCYTOPENIA INDUCED BY HEPARIN AND HEART SURGERY

The incidence of thrombocytopenia induced by type II heparin (HIT-II) is approximately 1% but can be higher in postoperative heart surgery patients. HIT-II can give rise higher morbidity and mortality because of this thrombotic complications, especially if this is not diagnosed early. We present the case of a HIT-II developed in the postoperative period of a mitral annuloplasty. Their physiopathological mechanisms and the importance of the clinical suspicion are checked

in light of the presence of thrombi resistant to habitual anticoagulant therapy and the complexity of the treatment.

KEY WORDS: thrombocytopenia, heparin, heart surgery, thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Existen dos tipos de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). La TIH tipo I (TIH-I) se desarrolla en un 10%-30% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada, está mediada por mecanismos no inmunes y no presenta manifestaciones clínicas^{1,2}. La TIH tipo II (TIH-II) está mediada por anticuerpos y ocurre en aproximadamente en el 1% de los casos que reciben heparina intravenosa a dosis terapéuticas durante más de 4 días³. Esta incidencia es menor en pacientes tratados exclusivamente con heparina de bajo peso molecular, pero puede aumentar a un 3%-5% en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{4,5}. La TIH-II puede ocasionar una elevada morbimortalidad en relación con sus complicaciones trombóticas, especialmente si no se diagnostica precozmente. La incidencia de las complicaciones tromboembólicas es de un 10%-70% y la mortalidad de un 20%^{6,7}. Presentamos el caso de una TIH-II desarrollada en el postoperatorio de una anuloplastia mitral.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de un varón de 65 años con antecedentes de alergia a la penicilina, una gastrectomía de tipo Billroth II por un úlcus perforado y una insuficiencia mitral grave secundaria a un prolapso de la valva posterior mitral. Se practicó una anuloplastia mitral

Correspondencia: Dr. A. Rodríguez Salgado.
Servicio de Medicina Intensiva y Unidad Coronaria.
Hospital Son Dureta.
C/ Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.

Manuscrito aceptado el 19-IV-2004.

bajo circulación extracorpórea con heparina sódica y el paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el postoperatorio inmediato. En el momento del ingreso en UCI el recuento de plaquetas era de $163 \times 10^9/l$. El paciente siguió un curso postoperatorio sin complicaciones y fue dado de alta a los dos días de la cirugía en tratamiento con enoxaparina profiláctica. A los 5 días de la cirugía reingresó en la UCI por un cuadro de shock hemorrágico secundario a una hemorragia digestiva alta, por lo que fue politransfundido. En el hemograma postransfusional destacó: hemoglobina 9,6 g/dl, plaquetas $60 \times 10^9/l$, tiempo de protrombina 80% y tiempo de cefalina 30 segundos. La gastroscopia mostró una arteriola sangrante que fue esclerosada logrando la estabilidad hemodinámica. A los 7 días de la cirugía presentó signos de trombosis venosa profunda a nivel de la extremidad superior derecha y trombosis arteriales en la mano derecha (fig. 1) y en ambos pies. El recuento de plaquetas era de $77 \times 10^9/l$. La ecografía doppler reveló signos de trombosis a nivel de las venas axilar, basilíca y braquial, y flujos arteriales dentro de la normalidad. Se retiró un catéter de la vena subclavia derecha y se inició tratamiento con heparina sódica. La presencia de fenómenos isquémicos con flujos arteriales conservados hizo sospechar la existencia de embolismos de cristales de colesterol, y se añadieron prostaglandinas al tratamiento pero no se suspendió la heparina sódica, ya que la sospecha diagnóstica de los embolismos de colesterol era baja. A los 9 días de la cirugía se detectó un recuento plaquetario de $16 \times 10^9/l$ y a los 10 días de $11 \times 10^9/l$. Se consideró que podía tratarse de una TIH-II con fenómenos trombóticos asociados, por lo que se suspendió la perfusión de heparina y se inició tratamiento con lepirudina. Las lesiones cutáneas mejoraron y la trombocitopenia se fue recuperando hasta un recuento de $47 \times 10^9/l$ a los tres días de tratamiento. El diagnóstico se confirmó por la detección de anticuerpos anti factor 4 plaquetario-heparina.

DISCUSIÓN

La TIH puede ser de dos tipos. La TIH-I está mediada por mecanismos no inmunes, se desarrolla en un 10%-30% de los pacientes tratados con heparina en los tres primeros días de tratamiento y no presenta manifestaciones clínicas^{1,2}. La TIH-II es un síndrome clínico-patológico diagnosticado por la detección de anticuerpos antiplaquetarios circulantes en presencia de trombocitopenia con o sin trombosis. Estos anticuerpos reconocen complejos multimoleculares de factor 4 plaquetario (F4P) y heparina^{3,6}. La seroconversión ocurre 5-10 días después del inicio del tratamiento con heparina⁴. Una excepción son los pacientes tratados con heparina en los tres meses previos quienes pueden desarrollar una trombocitopenia de inicio rápido tras la reexposición a la heparina⁸. La producción de anticuerpos depende de la dosis de heparina (la producción es mayor si las dosis son terapéuticas), el tipo



Figura 1. Isquemia de la mano derecha secundaria a una trombosis vascular en un paciente con trombocitopenia inducida por heparina.

de heparina (mayor producción con la heparina no fraccionada y la heparina bovina) y las características del paciente. La circulación extracorpórea es un procedimiento asociado a una intensa activación plaquetaria y a la liberación del F4P. Los anticuerpos contra los complejos heparina-F4P se desarrollan en un 25%-50% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca^{5,9}.

La TIH-II aparece en un 3%-5% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca y con presencia de anticuerpos^{1,5,9}. La trombocitopenia ocurre cuando los complejos IgG-heparina-F4P interaccionan con receptores plaquetarios induciendo la activación y la agregación plaquetaria. La cifra media de plaquetas en la TIH-II es de $60 \times 10^9/l$, y sólo un 5% se asocia a recuentos plaquetarios inferiores a $15 \times 10^9/l$ ^{1,3}. A pesar de la trombocitopenia, la manifestación clínica predominante es la trombosis y no la hemorragia. La trombosis puede aparecer con cifras de plaquetas normales (superiores a $150 \times 10^9/l$) y en este caso la clave diagnóstica es un descenso en el recuento plaquetario mayor del 30% con respecto al valor normal^{1,7}. En nuestro caso, aunque el descenso en el número de plaquetas 5 días después de la cirugía extracorpórea podía atribuirse al procedimiento quirúrgico en sí o a un estado postransfusional², también podía reflejar el inicio de una TIH-II. La trombocitopenia persistente asociada a fenómenos trombóticos apoya el diagnóstico de TIH-II. En individuos sensibilizados la exposición a dosis mínimas de heparina puede ser suficiente para mantener esta alteración^{6,8}.

La incidencia de las complicaciones tromboembólicas es de un 10%-70%, especialmente en el sistema venoso profundo de las piernas y en el pulmón, y la mortalidad de un 20%⁶. En el caso que presentamos observamos signos de trombosis venoarterial de la extremidad superior derecha y ambos pies. En la patogénesis de la trombosis se incluyen la activación de las plaquetas y de las células endo-

teliales, y la producción aumentada de trombina^{1,10}. Además, pueden existir factores locales que favorezcan la formación de trombos como era en este caso la existencia de un catéter a nivel de la vena subclavia.

El tratamiento de la TIH-II se inicia en relación con la sospecha clínica, sin esperar la confirmación del laboratorio^{2,7}. Debe suspenderse toda administración de heparina e iniciar tratamiento con un anticoagulante alternativo de acción rápida que inhiba la trombina y reduzca su formación. La anticoagulación con warfarina induce una deficiencia adquirida de la proteína C, por lo que su utilización puede exacerbar el estado protrombótico de la TIH-II, y debería evitarse hasta tener recuentos plaquetarios superiores a $100 \times 10^9/l$ y una resolución clara del cuadro³. Las transfusiones de plaquetas también están contraindicadas pues pueden favorecer la trombosis y empeorar el cuadro clínico². La lepirudina y el argatrobán son dos inhibidores directos de la trombina aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la trombosis en la TIH-II. En este caso se detuvo el tratamiento con heparina a los tres días del inicio del cuadro clínico de trombosis y se inició tratamiento con lepirudina (el único comercializado en España). La dosis de lepirudina se ajusta para mantener un tiempo parcial de tromboplastina activado 1,5-2,5 veces el basal¹¹.

Este caso ilustra la severidad potencial de la TIH-II como reacción farmacológica adversa tras la cirugía cardíaca extracorpórea y enfatiza la importancia del diagnóstico de sospecha y el tratamiento precoz de este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aird WC, Mark EJ. A 53-year-old man with a myocardial infarct and thromboses after coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2002;346:1562-70.
2. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:347-51.
3. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: A ten-year retrospective. *Annu Rev Med* 1999;50:129-47.
4. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
5. Pouplard C, May MA, Iochmann S, Amiral J, Vissac AM, Marchand M, et al. Antibodies to platelet factor 4-heparin after cardiopulmonary bypass in patients anticoagulated with unfractionated heparin or a low-molecular-weight heparin: clinical implications for heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999;99:2530-6.
6. McCrae KR, Cines DB. Drug-induced thrombocytopenias. En: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Trombosis and hemorrhage*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p. 460-73.
7. Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, Armenti FR, Edie RN. Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest* 1993;104: 1436-40.
8. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
9. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96:1703-8.
10. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkow LK, Santos AV, Sheppard JA, Bode AP, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84:3961-99.
11. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kwasny H, Luz M. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.