



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
Tratamiento de los pacientes con
Trombocitopenia Inducida por Heparinas

Autores: Raquel Alonso del Hoyo
Estefanía Zhan Zhou
Tutora: Mercedes Campo Angora
Convocatoria: Junio 2015

RESUMEN

El extendido uso de las heparinas como tratamiento anticoagulante en la profilaxis de la trombosis hace que su complicación más grave, la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), se convierta en un problema de gran magnitud ante las consecuencias negativas que tiene sobre la salud de los pacientes, pudiendo incluso ser fatal.

La TIH se produce por la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, que secundariamente activa las plaquetas y la coagulación y; finalmente produce un aumento en la formación de trombina. El síntoma principal es una trombocitopenia brusca acompañada o no de complicaciones trombóticas que aparecen 5 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina.

La monitorización del recuento plaquetario en pacientes que reciben heparina o la utilización de sistemas de puntuación para determinar el grado de riesgo del paciente permite poner sobre aviso a los profesionales sanitarios ante una posible TIH, siendo necesaria la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de laboratorio como el *enzyme-like assay* (EIA) o el *serotonin-release assay* (SRA).

Una vez que se confirma el diagnóstico de TIH o la sospecha es alta, se debe suspender el tratamiento con heparina y valorar el tratamiento con anticoagulantes alternativos como las cumarinas (warfarina y aldocumarol), los heparinoides (danaparoid y fondaparinux) o los inhibidores directos de la trombina (lepirudina, bivalirudina y argatrobán).

En el presente trabajo, se realiza una revisión bibliográfica, para describir la importancia de la TIH como reacción adversa grave y evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos anticoagulantes alternativos que se emplean actualmente.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las heparinas son medicamentos que se utilizan para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Existen dos tipos de heparinas: heparinas no fraccionadas (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Las heparinas actúan potenciando la acción inhibitoria de la ATIII, por lo que la respuesta a una determinada dosis es impredecible y requieren monitorización¹.

Las HNF tienen gran avidéz por las proteínas plasmáticas y por las proteínas liberadas de las plaquetas activadas ó de las células endoteliales; lo que reduce la cantidad de fármaco disponible en sangre. Las principales proteínas plasmáticas son: fibronectina, vitronectina y la glucoproteína rica en histidina. Entre las proteínas derivadas de células están el PF4 y multímeros de las plaquetas ó las células endoteliales cuando éstas son activadas por la trombina. La variabilidad interindividual en los valores de dichas proteínas es lo que va a condicionar la respuesta anticoagulante y las posibles resistencias al tratamiento¹.

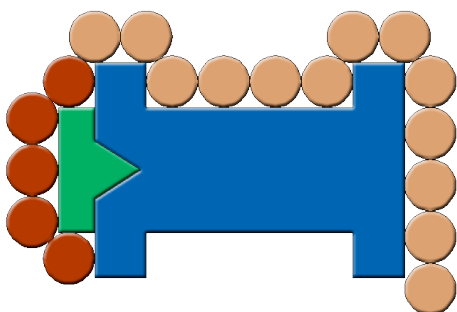


Figura 1. Esquema de la estructura de la Heparina No Fraccionada

Mecanismo de acción: Ejerce su efecto a través de la unión a la antitrombina, mejorando su reactividad con el sitio enzimático de la trombina. Requiere de 13 residuos sacarídicos que se unen al sitio de unión de la heparina para maximizar la interacción².

Las HBPM se unen a las proteínas plasmáticas y a las superficies celulares pero con menor avidéz que la HNF, y por tanto tienen menos interacciones farmacocinéticas. Esto contribuye a la mayor biodisponibilidad a dosis bajas de estas heparinas y a que la respuesta farmacológica sea más predecible¹.

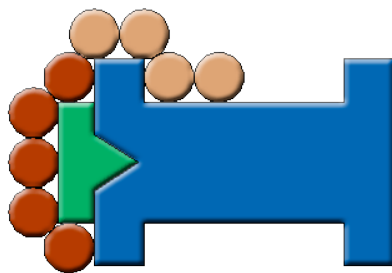


Figura 2. Esquema de la estructura de la Heparina de Bajo Peso Molecular

Mecanismo de acción: Las heparinas de bajo peso molecular carecen de las cadenas más largas de las heparinas no fraccionadas. La unión a la trombina es menor disminuyendo así su capacidad para neutralizar a la trombina².

1.1. Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH)

La complicación más habitual y frecuentemente diagnosticada de la utilización de cualquier tipo de heparina es la hemorragia; sin embargo, existe otra complicación potencialmente más grave: la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción adversa a medicamentos (RAM) provocada por la administración de heparinas no fraccionadas (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) u otros polianiones del tipo condroitín-sulfato hipersulfatado³. Este trastorno cursa con un descenso del recuento plaquetario que implica un estado paradójico de hipercoagulabilidad acompañado de complicaciones graves tales como la trombosis venosa profunda (TVP) o el embolismo pulmonar (EP).

La incidencia de la TIH varía entre el 0,5-5% de los pacientes tratados con HNF o HBPM dependiendo de la población estudiada⁴, siendo determinantes en el riesgo de inmunización factores como el tipo de heparina (HNF > HBPM, siendo el riesgo absoluto de sufrir esta reacción adversa de 2,6% y 0,2% respectivamente⁵)⁶, la duración del tratamiento (~6 días > tratamientos más cortos)⁷, el tipo de cirugía a la que se somete al paciente (cirugía mayor > cirugía menor > pacientes médicos)⁸ y el sexo (mujeres > hombres)⁹.

1.2. Tipos de TIH

Existen dos variantes clínicas de la trombocitopenia inducida por heparina: TIH tipo I y TIH tipo II.

La TIH tipo I se trata de un leve descenso en el número de plaquetas (no suele bajar de 100 x 10⁹/L) producido por el efecto agregante directo de la heparina sobre las plaquetas que aparece

entre 1 y 4 días tras el inicio del tratamiento con heparinas, recuperándose los niveles basales aún continuando la misma terapia anticoagulante. No está mediado por el sistema inmune, es reversible y supone un riesgo mínimo de trombosis, por lo que se considera como un efecto adverso leve sin relevancia clínica¹⁰ con una incidencia del 10-20%.

Por otro lado, la TIH tipo II conlleva una mayor severidad: se trata de una reacción adversa mediada por el sistema inmune, y se asocia con un elevado riesgo de aparición de fenómenos tromboembólicos debidos a la disminución del recuento plaquetario¹¹. A pesar de que tratarse de una complicación poco común, el elevado número de pacientes, hospitalizados o no, tratados con heparinas hacen de esta variante la más estudiada y, por tanto, nos referiremos a ella durante el resto de la revisión bibliográfica.

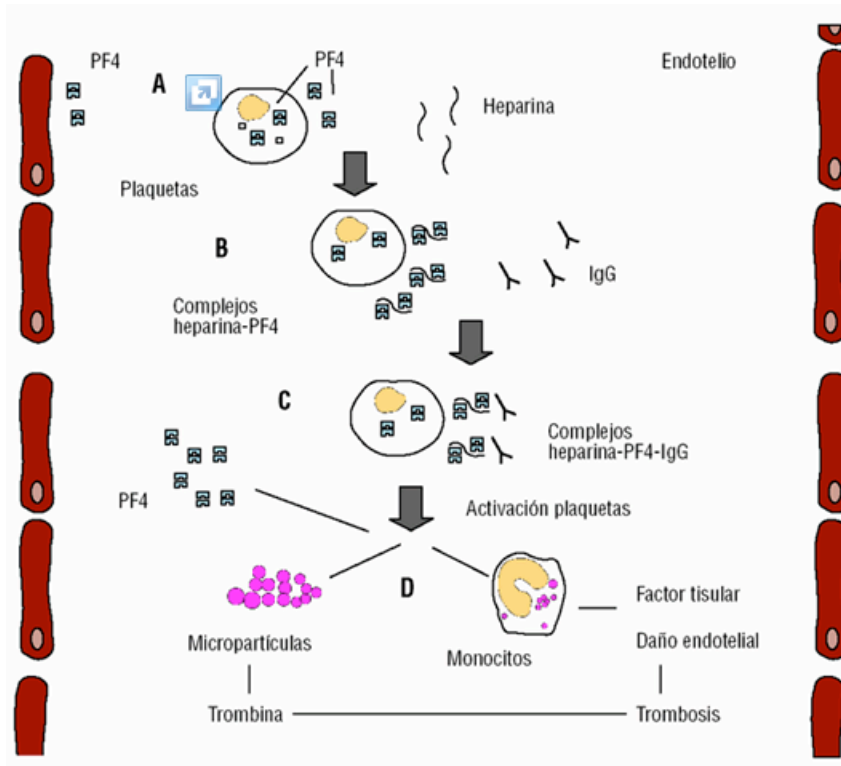
1.3. Patogénesis de la TIH

Una de las moléculas más importantes en la trombocitopenia inducida por heparinas es el Factor Plaquetario 4 o FP4, proteína de bajo peso molecular y carga positiva de la familia CXC de las quimiocinas¹², sintetizada en los megacariocitos y acumulada posteriormente en los gránulos alfa del interior de las plaquetas. En condiciones normales, el FP4 es liberado al medio tras la activación celular inducida por ADP, trombina, colágeno o adrenalina, uniéndose a los glicoaminoglucanos (GAG) tipo heparán sulfato que se encuentran en el endotelio vascular. Así, desplazan la antitrombina III unida a los GAGs, la cual inhibe la cascada de coagulación y permite el mantenimiento de la homeostasis.

Al administrar las heparinas, el PF4 se une a ellas con mayor afinidad que a los GAGs endoteliales, dependiendo además de la longitud de la cadena y de la sulfatación de las preparaciones comerciales de heparinas. Se produce así una reacción de complejación en concentraciones casi equimolares¹³, con el fin de neutralizar las cargas positivas del PF4 con las cargas negativas de la heparina y evitar las interacciones repulsivas. Esta unión induce principalmente la formación de anticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) en células B cuya tolerancia a este complejo fuera inexistente o desapareciera debido al estímulo inflamatorio que supone el trauma tisular de las cirugías como el bypass cardiopulmonar o la cirugía ortopédica¹⁴. Así el anticuerpo específico posteriormente formará parte del complejo multimolecular inmunogénico FP4/heparina/IgG, el cual se une al receptor FcγRIIa presente en la superficie de las plaquetas provocando su activación y, por lo tanto, la liberación de micropartículas procoagulantes que pueden producir fenómenos trombóticos¹⁵. Con la activación plaquetaria además se libera una mayor cantidad de FP4, produciéndose así un feedback positivo que favorece la agregación plaquetaria y, debido a este uso desmedido de las células, un descenso en los niveles

plasmáticos de plaquetas circulantes que se traduce en la trombocitopenia típica de la enfermedad. La activación de otras células como monocitos o neutrófilos contribuyen también al aumento de la concentración de trombina observada en la TIH.

Figura 3. Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina.



Aunque este mecanismo es el más común, recientemente se han estudiado casos de TIH espontánea sin previa exposición a heparinas. Este fenómeno se debe a la unión del FP4 a los polianiones presentes en la superficie de bacterias como *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus*. Estos complejos FP4/polianiones inducen la formación de anticuerpos específicos tipo IgG que favorecen la unión de la bacteria recubierta de FP4 a los granulocitos y su posterior fagocitosis. El problema aparece con una posterior administración de heparinas; los complejos FP4/heparina formados en la superficie de las plaquetas mimetizan la unión FP4/polianiones bacterianos, induciendo la formación de anticuerpos y, por lo tanto, la activación plaquetaria que conllevará la TIH¹⁶.

1.4. Características clínicas de la TIH

La TIH puede presentarse con dos perfiles temporales principales: un patrón típico (*typical-onset*), en el que el descenso del recuento plaquetario se produce entre 5-10 días tras la primera exposición a la heparina, siendo así la pauta más común; y un patrón rápido, caracterizado por una brusca disminución del número de plaquetas, normalmente 24 horas tras la administración o

aumento de dosis de la heparina, y debido a la presencia de anticuerpos circulantes por una previa exposición al fármaco en los 100 días previos¹⁷. Sin embargo, también hay que tener en cuenta un tercer patrón retardado o desfasado (delayed-onset), ya que, a pesar de que sólo representa 3-5% del total de los casos de TIH¹⁸, este perfil se asocia a la necesidad de períodos de tiempo más prolongados para la recuperación del recuento plaquetario. En estos casos la trombocitopenia aparece tras 9-40 días de la exposición a las heparinas, y el suero de los pacientes presenta anticuerpos que inducen la activación plaquetaria dependiente e independiente de heparinas en mayor medida que en el perfil típico, asemejándose así a una enfermedad autoinmune¹⁹.

El signo más extendido de este trastorno es la trombocitopenia, la cual se presenta como un descenso absoluto o relativo del número de plaquetas. La trombocitopenia absoluta se clasifica como leve o moderada con niveles de plaquetas de $50-70 \times 10^9/L$, y raramente se asocia a complicaciones hemorrágicas, mientras que su forma más severa, con menos de 20×10^9 plaquetas/L puede llegar a ser fulminante²⁰. Por otro lado, la trombocitopenia relativa, que se traduce como una disminución del 30-50% respecto a los niveles plaquetarios basales, puede llegar a pasar desapercibida en pacientes quirúrgicos que desarrollan una trombocitosis postquirúrgica previa a la TIH²¹.

De la trombocitopenia derivan las dos manifestaciones más relevantes: la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, complicaciones que pueden conllevar la muerte del paciente. Generalmente la trombosis venosa profunda se da en las extremidades inferiores, habiéndose descrito también casos de trombosis en extremidades superiores en pacientes con catéteres venosos centrales. Asimismo se han registrado pacientes que sufrieron trombosis arterial, menos común que la trombosis venosa, pero que puede derivar en complicaciones clínicas significativas como el infarto de miocardio, apoplejía, isquemia aguda de extremidades por oclusión arterial periférica o infarto renal.

Otra manifestación trombótica asociada a la TIH es la hemorragia adrenal bilateral, causada por la trombosis de la vena adrenal. Puede cursar con dolor abdominal, hipotensión, fiebre, náuseas o vómitos aunque el síntoma más preocupante es el colapso hemodinámico debido a los bajos niveles de corticoesteroides en sangre^{22,23}.

La recuperación del recuento plaquetario se consigue tras 4-5 días tras el cese del tratamiento con heparinas aunque esto no exime del riesgo de trombosis, siendo alto durante 4-6 semanas tras el diagnóstico debido a la presencia de anticuerpos funcionales activos, cuyo tiempo medio de aclaramiento de las IgG es de 85-90 días aunque pueden seguir presentes en sangre durante más de un año.

1.5. Diagnóstico de la TIH

Debido a la variabilidad en el tiempo de aparición de las manifestaciones, la incertidumbre en el diagnóstico que provocan los anticuerpos no patogénicos al ser detectados por las pruebas de laboratorio y la alta incidencia de pacientes con TIH asintomática, el diagnóstico de ésta es muy difícil y sin embargo esencial en la prevención de secuelas potencialmente graves o incluso mortales. También se ha de tener en cuenta el riesgo que supone utilizar los tratamientos anticoagulantes alternativos en pacientes que no tengan una probabilidad real de padecer TIH, debido al riesgo de hemorragia por sobredosificación, además del aumento del coste del tratamiento.

La presencia o no de TIH puede determinarse tanto por criterios clínicos como por pruebas diagnósticas, siendo más fiable la integración de ambas variables.

EVALUACIÓN PRE-TEST

El algoritmo más utilizado para facilitar el diagnóstico de la TIH es el sistema 4T's (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, oThers), el cual asigna puntuaciones de 0, 1 o 2 dependiendo de la presencia y severidad de la trombocitopenia, el tiempo de la trombocitopenia relacionada con la exposición a heparinas, la asociación con trombosis incluidas lesiones en la piel en los sitios de inyección del fármaco y la presencia o ausencia de un diagnóstico alternativo. Así los pacientes sometidos a este sistema pueden ser englobados dentro de tres grupos distintos, según sean de alto (6-8 puntos), intermedio (4-5 puntos) o bajo (≤ 3 puntos) riesgo.

Tabla 1. Sistema de puntuación de las 4 T para pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparinas (TIH).

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo > 50% o nadir 20-100 $\times 10^9/l$	Descenso relativo 30-50% o nadir 10-19 $\times 10^9/l$	Descenso relativo < 30% o nadir < 10 $\times 10^9/l$
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30 días previos	> 10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombocitopenia	No	Dudosa	Confirmada

Los puntos obtenidos en cada categoría se suman y, de la siguiente manera, se obtiene la probabilidad pretest de TIH: 6-8 = alta probabilidad; 4-5 = probabilidad intermedia; 0-3 = probabilidad baja.

El valor predictivo negativo del modelo es elevado, por lo que se considera un buen método de predicción de pacientes con un bajo riesgo de padecer TIH; la confirmación del diagnóstico se realizaría mediante un test serológico realizado sólo a los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo intermedio y alto según la puntuación 4 T's²⁴.

Otros modelos similares son el de Lillo-Le Louët, utilizado únicamente en pacientes con

bypass cardiopulmonar (CPB)²⁵, y el modelo de Messmore y colaboradores, que clasifica la probabilidad de padecer TIH como baja o posible dependiendo de la presencia o ausencia de ciertas manifestaciones típicas sin contar aún con los resultados de las pruebas de laboratorio²⁶.

Por último, recientemente se elaboró la puntuación HEP (HIT Expert Probability), basado en ocho características clínicas; comparado con los anteriormente expuestos, ha demostrado un mayor acuerdo entre investigadores, una mayor correlación con los test de laboratorio y concordancia con el diagnóstico de los expertos, aunque es necesaria una validación prospectiva²⁷.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En cuanto a las pruebas de laboratorio principalmente se utilizan ensayos inmunológicos o ensayos funcionales de activación plaquetaria.

En el primer caso la prueba más extendida es el ELISA o enzyme-linked immunosorbent assay, el cual consiste en la detección de anticuerpos FP4/heparina circulantes utilizando un antígeno inmovilizado en una placa de micropocillos y un anticuerpo secundario unido a un enzima que da lugar a una reacción colorimétrica semicuantitativa en presencia del sustrato adecuado, por lo que el resultado viene dado en unidades de densidad óptica (OD)²⁸. Valores de $OD \geq 2$ (sueros fuertemente positivos) suponen una probabilidad del 90% de dar positivo en el SRA (Serotonin-Release Assay), lo cual se considera un diagnóstico definitivo de TIH²⁹. A pesar de poseer un valor predictivo positivo excelente, la especificidad de la prueba es muy baja, hecho que pretende compensarse aumentando la concentración de heparina en ensayos débilmente positivos ($OD \leq 1$) con el fin de disminuir la reactividad de los anticuerpos³⁰.

También podemos encontrar ensayos de aglutinación, en los que los anticuerpos circulantes se unen a los antígenos que recubren las partículas, provocando su precipitación. Aunque los resultados de estas pruebas se obtienen en breves lapsos de tiempo, éstos no son cuantitativos y además no distinguen entre clases de anticuerpos.

Por último encontramos los ensayos funcionales, en los que los anticuerpos de la TIH se detectan por sus propiedades para activar las plaquetas, haciéndolos mucho más sensibles y específicos. Uno de ellos es el ensayo HIPA (heparin-induced platelet activation assay), en el que las plaquetas de donadores sanos se incuban con el suero del paciente en presencia de buffer (control negativo), dosis terapéutica de reviparina o dosis supraterapéutica de HNF. El test se da como positivo si se observa agregación plaquetaria en al menos dos de los cuatro donadores de plaquetas sometidos a dosis terapéuticas de heparina.

Sin embargo el ensayo funcional más empleado es el SRA (Serotonin-Release Assay), considerado como gold-standard (prueba de referencia) en el diagnóstico de la TIH. Se basa en la

incubación de las plaquetas procedentes de donadores con serotonina que contiene un radioisótopo (C^{14}), el cual sirve como marcador tras la liberación de la molécula en la activación plaquetaria debida a los anticuerpos anti-FP4/heparina. Tanto su sensibilidad como su especificidad son altos aunque su potencial de falsos negativos supone la necesidad de utilizar los ensayos inmunoenzimáticos con el fin de disminuir esos valores^{31,32}.

A pesar de las ventajas de los ensayos funcionales, su uso no está ampliamente extendido debido a la necesidad de técnicos de laboratorio altamente cualificados, la necesidad de donadores sanos de plaquetas y el uso de radioisótopos. Debido a ello se siguen buscando nuevas pruebas diagnósticas, como la detección de la proteólisis de Fc γ RIIa típica en la activación plaquetaria, el cual ha demostrado ser un marcador tan fiable como el SRA³³, o un ensayo de inmunturbidimétrico competitivo de rápida realización, utilizando partículas de látex recubiertas de anticuerpos específicos contra el complejo FP4/heparina³⁴.

Como antes se ha comentado, el diagnóstico en la práctica clínica integra ambos tipos de pruebas. En primer lugar los pacientes se clasifican según la probabilidad (alta, intermedia o baja) de sufrir la enfermedad: aquellos con una baja probabilidad a priori se descartan como enfermos potenciales de la TIH. Si por el contrario la probabilidad es alta y el ELISA es fuertemente positivo, el diagnóstico se confirma con un elevado margen de confianza. El problema surge al obtener un valor de riesgo medio y un EIA débilmente positivo, para el cual habría que realizar un ensayo funcional para la confirmación del diagnóstico.

2. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo ha sido exponer la importancia de la trombocitopenia inducida por heparinas como reacción adversa grave y evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos anticoagulantes alternativos que se emplean actualmente.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de los trabajos publicados en los últimos 10 años. Para ello, se consultaron fuentes primarias, secundarias y terciarias. Esta consulta se completó a su vez con una revisión bibliográfica en la base de datos Medline entre los años 2005 y 2015 y de las fichas técnicas de los medicamentos utilizados en el tratamiento de esta patología.

El sistema de Medline utilizado fue Pubmed. Se realizó una búsqueda inicial por lenguaje libre y se introdujeron los siguientes términos de búsqueda (en español y en inglés): Heparinas, Trombocitopenia inducida por heparinas, Cumarinas, Inhibidores directos de la trombina.

A su vez, se consultaron las fichas técnicas de los siguientes medicamentos: Lepirudina, Argatrobán, Bivalirudina, Danaparoid y Fondaparinux, disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En caso de confirmar el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina con trombosis, el primer paso que debe efectuarse inmediatamente es el cese absoluto de la administración del fármaco, para posteriormente utilizar otros anticoagulantes no heparínicos como la lepirudina, el argatrobán o el danaparoid, o incluso utilizar reemplazo plasmático para eliminar los anticuerpos circulantes en sangre³⁵. A continuación se expondrán los fármacos más utilizados en estos casos.

4.1. CUMARINAS

El acenocumarol (Aldocumar®) y la warfarina (Sintrom®) pertenecen al grupo de antagonistas de la vitamina K (VKA) y son extensamente utilizados como anticoagulantes orales al inhibir el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a su forma reducida. La vitamina K reducida actúa como cofactor en la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C, S y ATIII en hígado. Ante la disminución de los niveles de estos factores, la cascada de coagulación se interrumpe, descendiendo la concentración de protrombina y por tanto impidiendo la coagulación³⁶.

El control de su acción se puede medir de dos maneras: monitorizando los niveles plasmáticos de fármaco (en desuso) o midiendo el tiempo de protrombina (TP), el cual varía mucho de un laboratorio a otro debido al tipo de reactivos, sistemas de medición, etc., por lo que se recurre al International Normalized Ratio, que corresponde al TP corregido. El valor de INR terapéutico en patologías que necesitan de anticoagulantes orales es de 2,0-3,0^{37,38}.

La administración de altas dosis de warfarina o la presencia de factores de riesgo como hipersensibilidad a heparinas, lupus, síndrome antifosfolípídico o deficiencia de proteína C pueden provocar un estado de hipercoagulabilidad que desemboca en una oclusión trombótica de la microvasculatura, lo que se traduce en la aparición de necrosis cutánea³⁹ y gangrena venosa inducidas por warfarina en las 24-48 horas iniciales del tratamiento. Ante estas manifestaciones el

cese de la warfarina debe ser inmediato, pudiéndose administrar vitamina K para revertir los efectos del fármaco y otros anticoagulantes⁴⁰.

Estos fármacos en el tratamiento de la TIH se recomiendan sólo una vez que el recuento plaquetario se haya recuperado hasta alcanzar valores de $150 \cdot 10^9/L$, utilizando dosis de carga bajas para evitar tanto el exceso de anticoagulación como el desarrollo de un estado potencial de hipercoagulabilidad debida al descenso brusco de los niveles de proteína C. Tras el inicio del tratamiento se recomienda el uso concomitante de un inhibidor directo de la trombina durante al menos 5 días, continuando la administración de VKA durante un mes tras la recuperación plaquetaria.

4.2. HEPARINOIDES

4.2.1. DANAPAROID

El danaparoid (Orgaran®) es una mezcla de glicosaminoglucanos sulfatados de bajo peso molecular no heparínicos derivados de la mucosa intestinal porcina que inactivan los factores de coagulación Xa y IIa, sin afectar a la funcionalidad y degranulación de las plaquetas⁴¹. Al igual que la lepirudina y el argatrobán, el danaparoid está aprobado para esta indicación.

La única manera de monitorizar la actividad de este fármaco es mediante la determinación de anti-factor Xa en plasma, ya que la actividad anticoagulante se asocia a una curva dosis-respuesta muy plana en los ensayos típicos de coagulación, haciéndolos inservibles para este tratamiento.

La importancia de este fármaco en el tratamiento de la TIH radica no sólo en su actividad anticoagulante, sino en su influencia directa sobre la patogénesis de la enfermedad. En casos de TIH aguda el danaparoid en concentraciones terapéuticas es capaz de eliminar los complejos FP4/heparina de la superficie de las plaquetas al reducir su tamaño de manera dosis-dependiente, siendo por tanto el único fármaco capaz de inhibir la activación plaquetaria mediada por los anticuerpos específicos de la TIH⁴². Además tanto su efectividad como su seguridad han quedado demostradas en el embarazo, representando una alternativa antitrombótica ideal en mujeres embarazadas con intolerancia o resistencia a heparinas⁴³.

4.2.2. FONDAPARINUX

El fondaparinux (Arixtra®) es un pentasacárido sulfatado sintético que se une selectivamente a la antitrombina III, la cual neutraliza el factor de coagulación Xa, interrumpiéndose así la cascada de coagulación y la formación de trombos. Al no afectar a la agregación plaquetaria, no afecta a las pruebas de coagulación sanguínea, haciendo que su

monitorización se deba realizar mediante la determinación de niveles plasmáticos⁴⁴.

A pesar de que los anticuerpos específicos de la TIH no reaccionan con los complejos FP4/Fondaparinux, evitándose así la activación plaquetaria, se han documentado casos en los que se formaron anticuerpos anti-FP4/Fondaparinux in vivo en pacientes sometidos a cirugía total de cadera, pese a lo cual tanto la activación plaquetaria como la trombocitopenia no aparecían⁴⁵.

4.3. INHIBIDORES DIRECTOS DE LA TROMBINA IDT

La trombina es una enzima que ejerce un papel fundamental en la hemostasia. Participa en la activación plaquetaria e interviene en la formación del coágulo sanguíneo; al escindir el fibrinógeno en monómeros de fibrina soluble que posteriormente se transforman en polímeros de fibrina insolubles¹.

Tiene 3 puntos de unión:



Figura 4. Esquema de la molécula de trombina

Los inhibidores directos de la trombina inactivan la enzima sin necesidad de la presencia de otras sustancias como la AT III ó el cofactor II de la heparina para ejercer su acción⁴⁶.

Los lugares de interacción con la molécula de trombina son diferentes en cada caso.

Existen 2 tipos de inhibidores directos:

1. Derivados de sustancias naturales
 - 1.1. Hirudinas recombinantes: Lepirudina
 - 1.2. Derivados de la hirudina : Hirulog (Bivalirudina)
2. Inhibidores sintéticos de Bajo Peso Molecular: Argatrobán¹

Aunque se administran por vía parenteral y requieren monitorización, presentan ciertas ventajas frente a las heparinas:

-La respuesta anticoagulante es más predecible porque no se unen a proteínas plasmáticas ni a células.

-Inactivan la trombina tanto libre como la unida al coágulo.

-Presentan mayor biodisponibilidad.

-Falta de afinidad por el factor F4 con la consecuente ausencia de trombocitopenias secundarias.

Actualmente existe un inhibidor directo de la trombina por vía oral, el Dabigatrán.

4.3.1. LEPIRUDINA

La Lepirudina es un análogo de la hirudina. Sustancia que se produce en cantidades traza en la saliva de la sanguijuela *Hirudo Medicinales* para evitar la coagulación de la sangre mientras se alimenta⁴. A diferencia de ésta, carece de la sulfatación de la tirosina en posición 63 y tiene menor afinidad por la trombina. Hoy en día, se obtiene por recombinación genética en la levadura *Sacharomyces cerevisiae*².

Mecanismo de acción:

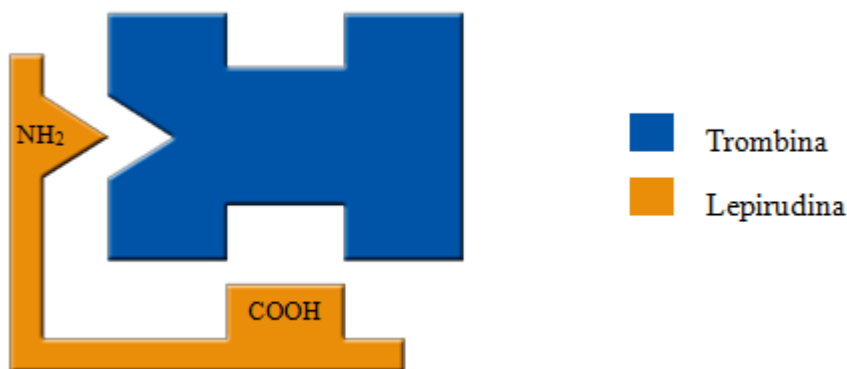


Figura 5. Esquema de la unión Lepirudina-Trombina

La Lepirudina inactiva específicamente a la trombina al formar un complejo irreversible. La región N terminal se une al centro activo, inhibiendo la actividad catalítica. La región C terminal se une a la región de reconocimiento de sustratos impidiendo la unión al fibrinógeno, factores V, VIII y XIII, trombomodulina y receptor plaquetario para la trombina. No inhibe la unión al complejo ATIII-heparina¹.

En España, está aprobado su uso para el tratamiento de la trombocitopenia tipo II inducida por heparinas. No presenta reacción cruzada con éstas y permite una anticoagulación eficaz³. Sin

embargo, el 40% de los pacientes tratados con Lepirudina desarrolla anticuerpos que aumentan el efecto anticoagulante; el complejo se aclara lentamente mientras el fármaco aún sigue con actividad⁴. Este porcentaje, alcanza el 70% si hay una reexposición al fármaco. No se recomienda el tratamiento más de una vez porque se han descrito anafilaxias mortales en pacientes sensibilizados a Lepirudina⁴⁷.

La dosis se establece en función del aclaramiento renal, se monitoriza siguiendo el TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) y se debe tener especial cuidado en pacientes con $Cr > 1,6 \text{ mg/dl}$ y en aquellos en hemodiálisis o IRA (Insuficiencia Renal Aguda)⁵.

4.3.2. BIVALIRUDINA

El conocimiento de la interacción hirudina-trombina ha permitido desarrollar péptidos sintéticos. El primero fue el hirugén, que conservaba residuos de la región C terminal. Al no actuar sobre el centro activo, no impedía la actividad catalítica y era inhibidor débil. Después se diseñó la Bivalirudina que posee además residuos N terminal. Sin embargo, la inhibición del centro activo es transitoria porque se rompe el enlace¹.

Mecanismo de acción:

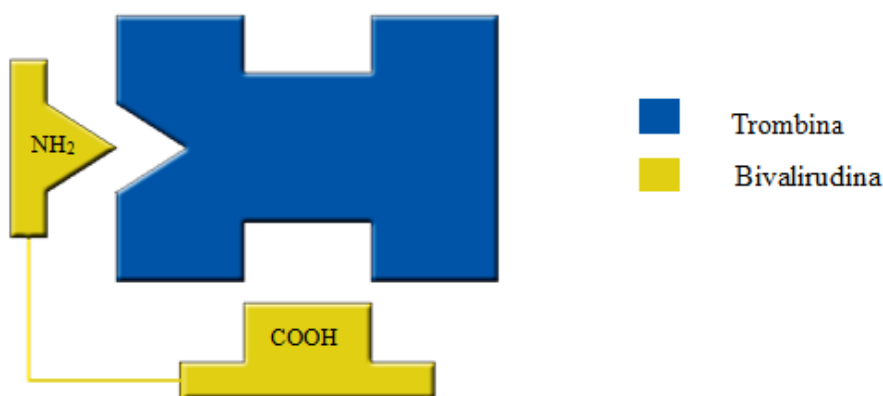


Figura 6. Esquema de la unión Bivalirudina-Trombina

Es un inhibidor selectivo y reversible de la trombina que neutraliza los efectos de ésta y también cuando se encuentra atrapada en los coágulos. Tiene una eliminación principalmente enzimática por lo que es seguro en pacientes con Insuficiencia hepática ó renal. Se monitoriza con el TCA (Tiempo de Coagulación activado con Caolín)⁵.

Se ha observado que un 51% de los pacientes tratados con Bivalirudina que anteriormente habían sido tratados con Lepirudina desarrollan Ac-antihirudina, lo que hace suponer que existe

una reacción cruzada entre éstos inhibidores directos de la trombina⁵. En cambio, esto no ocurre si sólo han sido tratados con Bivalirudina; al ser un péptido pequeño no hay respuesta inmunitaria⁴.

4.3.3. ARGATROBÁN

Se han investigado 3 tipos de productos: péptidos no covalentes, péptidos covalentes reversibles y ADN aptámeros. El grupo más numeroso es el de los péptidos no covalentes. El prototipo es el Argatrobán que actúa como un inhibidor competitivo de la trombina¹.

Mecanismo de acción:



Figura 7. Esquema de la unión Argatrobán-Trombina

Es un inhibidor directo de la trombina derivado de la arginina que se une reversiblemente al sitio activo de la trombina. Impide la formación de fibrina, la activación de la proteína C y de los factores V, VIII y XIII de la coagulación, así como la agregación plaquetaria. Para su actividad no necesita del cofactor ATIII⁵.

La eliminación del fármaco es vía hepática, se monitoriza mediante el TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) y a diferencia de la Lepirudina no se han descrito desarrollo de anticuerpos ni reacciones de anafilaxia tras su uso repetido⁵. En EEUU está aprobado su uso para la TIH.⁴⁸

4.3.4 DABIGATRÁN

Es un inhibidor directo de la trombina. Por su baja biodisponibilidad oral se presenta como un profármaco Dabigatrán exilato. Es un péptido sintético competitivo, reversible y específico. Se administra por vía oral en cápsulas que llevan ácido tartárico, cuyo medio ácido favorece su absorción. Su baja interferencia con el citocromo P450 hace prever pocas interacciones medicamentosas⁴⁹. La excreción es renal y su farmacocinética predecible. Además la dieta y el alcohol no modifican su efecto terapéutico⁵⁰.

5. CONCLUSIONES

Ante la relevancia de la TIH como reacción adversa a las heparinas y el extendido uso de estos fármacos en la prevención del tromboembolismo, el correcto diagnóstico y una rápida actuación sobre el paciente son esenciales para evitar complicaciones graves o fatales. Dentro de las opciones actuales para el tratamiento de la TIH encontramos los medicamentos anteriormente expuestos, destacando el uso de los inhibidores directos de la trombina, aunque no dejan de emerger nuevas líneas de tratamiento como el rivaroxabán, apixabán y dabigatrán así como el recambio plasmático.

Debido a la limitada experiencia con estos anticoagulantes alternativos, lo cual conlleva un elevado riesgo de sobre- o infra-dosificación asociados a hemorragias o trombosis respectivamente, y a su cuantioso coste, el uso de estos fármacos debe estar restringido sólo a casos de alta sospecha de TIH o TIH confirmada en los que son la única alternativa posible.

El desarrollo de métodos diagnósticos más fiables, la elaboración de estudios sobre el perfil de seguridad de los fármacos utilizados actualmente y la investigación sobre nuevos tratamientos más seguros y eficaces es indispensable para garantizar una correcta atención sanitaria del paciente con TIH.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Eduardo Rocha, Carlos Panizo, Ramón Lecumberri, Inhibidores directos de la trombina: su papel en el tratamiento de la trombosis arterial y venosa, *Medicina Clínica*, Volume 116, Issue 2, 2001, Pages 63-74, ISSN 0025-7753
- ² Lee C, Ansell J. Direct thrombin inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2011, Oct), [cited April 26, 2015]; 72 (4):581-592. Available from: Academic Search Premier.
- ³ Greinacher A, Gopinadhan M, Gunther JU, Omer-Adam MA, Strobel U, Warkentin TE et al. Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by HIT antibodies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2386-2393.
- ⁴ Jang IK, Hursting MJ. When Heparins Promote Thrombosis: Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2671-2683.
- ⁵ Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005;106:2710-2715.
- ⁶ Junqueira DRG, Perini E, Penholati RRM, Carvalho MG. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9.
- ⁷ Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(10):2209-2218.
- ⁸ Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S, Lietz T, Vogler M, Ladwig A et al. The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2010 March 4;115(9):1797-1803.
- ⁹ Warkentin TE, Sheppard JAI, Sigouin CS, Kohlmann T, Eichler P, Greinacher A. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2006;108(9):2937-2941.
- ¹⁰ Cohen RA, Castellano M, Garcia CA. Heparin Induced Thrombocytopenia: Case Presentation and Review. *J Clin Med Res.* 2011;4(1):68-72.
- ¹¹ Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010;61:77-90.
- ¹² Gruel Y, Watier H. Bacteria and HIT: a close connection?. *Blood.* 2011;117:1105-1106.
- ¹³ Suvarna S, Espinasse B, Qi R, et al. Determinants of PF4/heparin immunogenicity. *Blood.* 2007;110:4253-60.
- ¹⁴ Zheng Y, Wang AW, Yu M, Padmanabhan A, Tourdot BE, Newman DK et al. B-cell tolerance regulates production of antibodies causing heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2014 Feb;123(6):931-934.
- ¹⁵ Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang IK. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(10):1071-82.
- ¹⁶ Krauel K, Pötschke C, Weber C, Kessler W, Füll B, Ittermann T et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(4):1370-1378.
- ¹⁷ Warkentin TE. HITlights: a career perspective on heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2012 May;87 Suppl 1:S92-S99.
- ¹⁸ Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice: heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2006;355:809-817.
- ¹⁹ Nakayama T, Kinoshita H, Sugano M, Kurobe H, Kanbara T, Fujimoto E et al. Delayed-onset severe heparin-induced thrombocytopenia after total arch replacement under cardiopulmonary bypass. *J Med Invest.* 2013;60(1-2):154-158.
- ²⁰ Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:668-674.

- ²¹ Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An Improved Definition of Immune Heparin-Induced Thrombocytopenia in Postoperative Orthopedic Patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2518-2524.
- ²² Warkentin TE, Safyan EL, Linkins LA. Heparin-induced thrombocytopenia presenting as bilateral adrenal hemorrhages. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):492-4.
- ²³ Jaafar J, Boehlen F, Philippe J, Nendaz Mathieu. Restoration of adrenal function after bilateral damage due to heparin-induced thrombocytopenia (HIT): a case report. *J Med Case Rep.* 2015 Feb 3;9(1):18.
- ²⁴ Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006;4:759-65.
- ²⁵ Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le BC, Gautier I, Aiach M et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1882-8.
- ²⁶ Messmore HL, Fabbrini N, Bird ML, Choudhury AM, Cerejo M, Prechel M et al. Simple scoring system for early management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011 Apr;17(2):197-201.
- ²⁷ Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2642-50.
- ²⁸ Backchoul T, Zöllner H, Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. *Int Jnl Lab Hem.* 2014;36:296-305.
- ²⁹ Warkentin TE, Sheppard JI, Moore JC, Sigouin CS, Kelton JG. Quantitative interpretation of optical density measurements using PF4-dependent enzyme-immunoassays. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1304-12.
- ³⁰ Althaus K, Strobel U, Warkentin TE, Greinacher A. Combined use of the high heparin step and optical density to optimize diagnostic sensitivity and specificity of an anti-PF4/heparin enzyme-immunoassay. *Thromb Res.* 2011 Sep;128(3):256-60.
- ³¹ Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol.* 2015 Mar 16. [Epub ahead of print]
- ³² Nazi I, Arnold DM, Moore JC, Smith JW, Ivetic N, Horsewood P et al. Pitfalls in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: A 6-year experience from a reference laboratory. *Am J Hematol.* 2015 Mar 24. [Epub ahead of print]
- ³³ Nazi I, Arnold DM, Smith JW, Horsewood P, Moore JC, Warkentin TE et al. FcγRIIa proteolysis as a diagnostic biomarker for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2013 Jun;11(6):1146-1153.
- ³⁴ Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA, Otaso JC, Forastiero RR. Anti PF4/heparin antibodies detection by immunoturbidimetry in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Medicina (B Aires).* 2014;74(6):507-8.
- ³⁵ Roman, P.E.; deVore, A.D.; Welsby, I.J. Techniques and applications of perioperative therapeutic plasma exchange. *Curr. Opin. Anesth.*, 2014, 27(1), 57-64.
- ³⁶ Trejo C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuad Cir.* 2004;18:83-90.
- ³⁷ Ficha técnica de warfarina: Aldocumar®, Laboratorio ALDO-UNIÓN, Junio 2010.
- ³⁸ Ficha técnica de acenocumarol: Sintrom®, Novartis Farmacéutica, Noviembre 2014.
- ³⁹ Kaiber FL, Malucelli TO, Baroni Edo R, Schafranski MD, Akamatsu HT, Schmidt CC. Heparin-induced thrombocytopenia and warfarin-induced skin necrosis: case report. *An Bras Dermatol.* 2010 Nov-Dec;85(6):915-8.
- ⁴⁰ Grim Hostetler S, Sopkovich J, Dean S, Zirwas M. Warfarin-induced Venous Limb Gangrene. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012 Nov;5(11):38-42.

-
- ⁴¹ Ficha técnica danaparoid: Orgaran®, Merck Canada Inc., April 2014.
- ⁴² Krauel K, Füll B, Warkentin TE, Weitschies W, Kohlmann T, Sheppard JI et al. Heparin-induced thrombocytopenia – therapeutic concentrations of danaparoid, unlike fondaparinux and direct thrombin inhibitors, inhibit formation of platelet factor 4-heparin complexes. *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2160-7.
- ⁴³ Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran®). *Thromb Res.* 2010 Apr;125(4):297-302.
- ⁴⁴ Ficha técnica de fondaparinux: Arixtra®, Aspen Pharma Trading Limited, Marzo 2007.
- ⁴⁵ Pouplard C, Couvret C, Regina S, Gruel Y. Development of antibodies specific to polyanion-modified platelet factor 4 during treatment with fondaparinux. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2813-5.
- ⁴⁶ Fernando Martínez Brotons, Nuevos fármacos antitrombóticos, *Medicina Clínica*, Volume 119, Issue 19, 2002, Pages 742-748, ISSN 0025-7753
- ⁴⁷ Cruz-González, Ignacio, Sánchez-Ledesma, María, Sánchez, Pedro L, Jang, Ik-Kyung. Heparin-induced thrombocytopenia. *Revista española de cardiología.* 2007; 60(10):1071-82.
- ⁴⁸ Girolami B, Girolami A. Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Thieme Medical Publishers[serial on the Internet].* (2006,Nov);[cited April 26,2015];32(8):803-9. Review Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2006-955463>
- ⁴⁹ Ficha técnica de Dabigatrán (Pradaxa®), Boehringer Ingelheim España, Noviembre 2011
- ⁵⁰ P. Marco, F. Tarín, J. Lucas, Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas, *Medicina Clínica*, Volume 131, Supplement 2, November 2008, Pages 66-69