



## *Trombopenia inmune inducida por heparina en hemodiálisis a propósito de un caso. Revisión de la literatura*

M. Benítez, I. González Gómez, I. González Carmelo, A. Palma\*, S. Cruz, E. Rodríguez, A. Amián\*, F. Fernández M., M. J. Merino, F. Fernández G., C. Suárez, J. M. Onaindía y J. González

Servicio de Nefrología y \*Servicio de Hematología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

### RESUMEN

*La trombopenia inducida por heparina es un efecto secundario asociado con importante morbilidad y mortalidad si no se diagnostica. El recuento de plaquetas es a menudo inferior a 150.000/ $\mu$ L y aparece entre 5-14 días desde que se inicia el tratamiento con heparina. La Trombosis es la complicación clínica más importante. Presentamos el caso de una paciente que desarrolla una trombosis venosa profunda ilio-femoral izquierda con trombopenia, una semana después de iniciar tratamiento con hemodiálisis en la que se detectan Ac anti-heparina mediante el test PaGIA (Particle Gel Inmuno Assay).*

Palabras clave: **Trombopenia inmune inducida por heparina. Lepirudina. Argatroban. Bivalirudina. Hemodiálisis. Trombosis.**

### HEPARIN IMMUNE THROMBOCYTOPENIA IN A HEMODIALYSIS PATIENT A CASE REPORT. LITERATURE REVIEW

### SUMMARY

*Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is an important side effect of heparin therapy associated with significant morbidity and mortality if unrecognized. The platelet count typically falls below 150,000/ $l$  5-14 days after heparin is started. Thrombosis is the major clinical complication. We present the case gives a patient that develops a deep vein thrombosis ilio-femoral left, with trombocytopenia, one week after beginning treatment with haemodialysis in which Ac anti heparin is detected by test PaGIA (Particle Gel Inmuno Assay).*

Key words: **Heparin induced thrombocytopenia. Lepirudin. Argatroban. Bivalirudin. Haemodialysis. Thrombosis.**

---

**Correspondencia:** Dr. Manuel Benítez Sánchez  
Servicio de Nefrología  
Hospital Juan Ramón Jiménez  
Ronda Norte, s/n  
21003 Huelva  
E-mail: mbenitez@ono.com

## INTRODUCCIÓN

La trombopenia es el efecto secundario más frecuente del tratamiento con heparina. La heparina se asocia con dos tipos clínicos diferentes de trombopenia. El primero cursa con un moderado descenso del recuento de plaquetas raramente inferior a 100.000/ $\mu$ L aparece entre 1-4 días de iniciado el tratamiento, es relativamente benigno y sin consecuencias clínicas, ocurre en el 10-20% de los pacientes tratados y se resuelve espontáneamente. El mecanismo de producción es desconocido pero no es de naturaleza inmune, también se llama trombocitopenia inducida por heparina tipo I.

En contraste la trombocitopenia de tipo inmune inducida por heparina, también conocida como trombocitopenia inducida por heparina tipo II (TIH II) que aparece en el 1% de los tratamientos con heparina, es un efecto adverso potencialmente letal. La tasa de mortalidad de la TIH II y de las complicaciones trombo-embólicas asociadas se estima en 20-30% de los casos<sup>1</sup>. Entre las complicaciones trombóticas que aparecen con una frecuencia aumentada de 20 a 40 veces en relación a la población normal, cuyo riesgo persiste aún después de suspendida la heparina, cabe destacar: Infarto Agudo de Miocardio (IAM), coagulación intravascular diseminada (CID), embolismo pulmonar y cerebral, isquemia, necrosis cutánea y gangrena, siendo la manifestación más común la trombosis arterial de miembros inferiores. La TIH II típicamente se presenta entre 5-10 días del inicio del tratamiento y está asociada con una disminución del 30-50% del recuento previo de plaquetas siendo a menudo inferior a 100.000/ $\mu$ L. Lo que caracteriza a TIH II es la formación de un anticuerpo habitualmente IgG, aunque puede ser IgM, IgA, que se forma contra la heparina, estos Ac dependientes de la heparina reconocen el complejo antigénico formado por heparina-factor 4 plaquetario (F4P) preferentemente, aunque otros antígenos como IL-8 y NAP-2 (Neutrophil-activating peptide) también pueden ser el blanco de estos Ac inducidos por heparina<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de una mujer que desarrolla una trombopenia con trombosis venosa profunda ilio-femoral derecha, que apareció a los 8 días de iniciar tratamiento con hemodiálisis y heparina sódica como anticoagulante, en la que se detectan Anticuerpos anti Heparina/F4P mediante el test Particle Gel Immuno Assay (PaGIA).

### Caso clínico

Se trata de una mujer de 82 años que ingresa por Insuficiencia Renal Crónica (IRC) avanzada, no aler-

gias conocidas, Diabetes Mellitus tipo 2 hacía 10 años tratada con Insulina, Hipertensión Arterial (HTA) conocida hacía 4 años tratada con Propanolol (porque presentaba temblor) revisiones en nuestras consultas de Pre-diálisis hacía 2 años. Al ingreso presenta deterioro del estado general astenia, anorexia, náuseas matutinas y vómitos, molestias urinarias, sin fiebre. Exploración clínica: Afectación del estado general, sordera, temblor de reposo, afebril, TA: 130/70 mmHg, tumoración en cuadrante supero-externo de mama derecha de 8-10 cm de diámetro, de consistencia dura, no dolorosa, auscultación cardíaca rítmica a 90 lpm, sin soplos ni extratonos ni roce pericárdico, crepitantes bibasales, abdomen blando depresible no doloroso, no soplos, extremidades con edemas, pulsos periféricos conservados sin signos de Trombosis Venosa Profunda (TVP). Analítica y exploraciones complementarias: Glucosa: 89 mg/dl, Urea: 173 mg/dl, Cr: 6 mg/dl, Ccr: 4 ml/min, Na: 139 mEq/l, K: 4,6 mEq/l, pH: 7,25, CO<sub>3</sub>HNa: 17 mEq/l, Ca: 8,3 mg/dl, P: 8,6 mg/dl, Hemograma: Hcto: 32%, Hg: 11 g/dl, Leucocitos: 7.600/mm<sup>3</sup>, fórmula normal, Plaquetas: 230.000/mm<sup>3</sup>, Estudio de Coagulación: Normal, Urocultivo positivo para Klebsiella Pneumoniae. Rx de tórax demostró cardiomegalia a expensas de ventrículo izquierdo, y patrón de redistribución vascular. Una mamografía demostró una tumoración de unos 7 cm de diámetro, parcialmente quística muy sugerente de cistosarcoma filoides. El día 14 de septiembre de 2004 inicia tratamiento con hemodiálisis a través de un catéter tunelizado colocado en vena femoral derecha, pauta de diálisis: Dializador de Polisulfona de 1,7 m<sup>2</sup>, baño de diálisis con bicarbonato, Ca: 2,5 mEq/l, K: 1,5 mEq/l, heparina al 1%: 25 mg continua.

El catéter presentaba problemas de flujo, por lo que se retira y se coloca otro no tunelizado en vena femoral izquierda que tampoco proporcionó flujo sanguíneo adecuado, retirándose, se comprueba hinchazón de la pierna derecha desde región inguinal a tobillo constatándose por ecografía la existencia de una TVP en vena ilíaca derecha hasta poplítea, incluyendo vena femoral. Coincidiendo con la aparición de la TVP presentaba una trombopenia de 43.000 plaquetas (8 días después de iniciado el tratamiento con hemodiálisis) por esta asociación crono-patológica se sospechó que la heparina podría ser la causa de la trombopenia. Se determinaron Ac frente a Heparina, realizándose el test PaGIA (Particle Gel Immuno Assay), DiaMed – ID Micro Typing System<sup>®</sup>, que dio un resultado positivo.

Se suspende heparina en hemodiálisis y como se requería tratamiento anticoagulante profiláctico por la TVP ilio-femoral derecha, se inició tratamiento con Lepirudina (Refludan<sup>®</sup>) a dosis de 0,05 mg/kg en bolo/48 horas para mantener TPTA en un valor dos

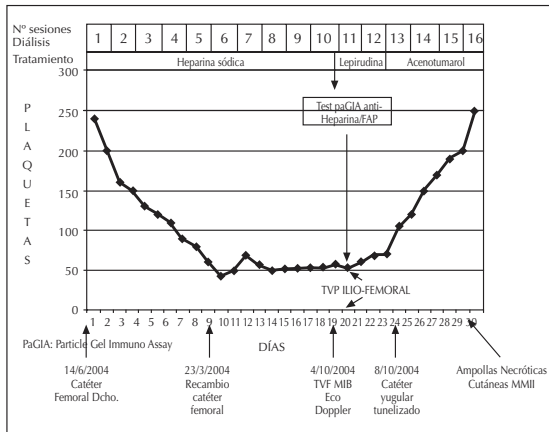


Fig. 1.—Evolución clínica del caso.

veces el control, en el momento en que se normalizó el recuento de plaquetas llegando a 150.000 m/L, se inició tratamiento con acenocumarol (Sintrom®), y cuando el INR estuvo entre 2-3 durante dos días, se suspendió la Lepirudina. Se pautó diálisis sin heparina con un dializador de fibra EVAL, y sin heparina en el cebado de líneas y catéter yugular derecho tunelizado. La evolución de la paciente fue favorable siendo dada de alta (fig. 1).

## DISCUSIÓN

Los pacientes en hemodiálisis expuestos continuamente a la heparina, están en riesgo de desarrollar TIH tipo II. Se ha informado que la existencia de anticuerpos inducidos por heparina puede ocurrir entre 1-5% de los pacientes en hemodiálisis, es más frecuente en situaciones quirúrgicas que médicas y más frecuente con la utilización de heparina no fraccionada que con las heparinas de bajo peso molecular<sup>3</sup>. Asimismo el síndrome TIH II ocurre más frecuentemente cuando se utiliza heparina no fraccionada bovina (6%) que cuando se utiliza heparina no fraccionada porcina (1%)<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica cuando aparece una trombopenia inferior a 100.000  $\mu$ /L entre 5-14 días después del inicio del tratamiento y demostrar la presencia de Ac anti Heparina.

Seis estudios publicados analizan la frecuencia de aparición de Ac anti-Heparina/F4P en hemodiálisis<sup>6</sup>, en ellos se recogen datos de 788 pacientes de los cuales en 27 se detectan Ac anti heparina, que representa el 2,6%, de los cuales solo 6 pacientes presen-

taban trombopenia de ellos solamente en un paciente existía trombosis, el espectro de la enfermedad incluye por tanto aquellos pacientes que no tienen trombosis ni trombopenia pero si Ac anti heparina.

Dos baremos clínicos se utilizan para determinar la probabilidad PRE-test de la existencia de una TIH II<sup>6</sup>, en nuestro caso la probabilidad PRE-test utilizando el baremo de Greinacher (fig. 2), presentaba una alta probabilidad de HIT II, con 9 puntos.

Los Ac anti-heparina de la TIH II pueden ser detectados usando test funcionales y antigénicos, los primeros dependen del efecto activador de las plaquetas que tiene el Ac mediante el fragmento Fc $\gamma$ IIA de la IgG, no de IgM ni IgA, su realización es tediosa y complicada. Dentro de los test funcionales: HIPA (Heparin Induced Platelet Activation Assay), SRA (<sup>14</sup>C-Serotonine Release Assay) que es considerado el patrón oro de los test funcionales y PAT (Platelet Aggregation Test), son los que poseen mayor especificidad en el diagnóstico de TIH II, la sensibilidad es de 88-94% para SRA y de 60-80% para HIPA<sup>6</sup>. Los test antigénicos detectan el Ac Heparina/F4P por ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), son menos específicos pero son los más sensibles.

Un nuevo test antigénico de realización sencilla y rápida llamado PaGIA (Particle Gel Inmuno Assay), es un test de aglutinación de partículas adaptado a la técnica de gel, presenta una sensibilidad del 94% y una especificidad de 97%, en el diagnóstico de TIH II<sup>7</sup>, este fue el test utilizado en nuestro caso.

En el manejo de una TVP complicando una TIH II, está contraindicado el uso de heparinas (no fraccionada, y las de bajo peso molecular), el tratamiento de elección son los inhibidores directos de la trombina<sup>8</sup>, Lepirudina (Refludan®), Argatroban (Novas-

Criterio	Score
Disminución del n.º de plaquetas en 30-50%	+1 ✓
Disminución del n.º de plaquetas > 50% de su valor antes del tto. con heparina	+2 ✓
Inicio de Trombopenia > 5 días en caso de 1ª exposición a heparina	+2 ✓
Inicio de Trombopenia < 4 días en casos de reexposición	+2
Episodio Tromboembólico durante el tratamiento con heparina	+2 ✓
Reacción inflamatoria cutánea en el sitio de inyección de la heparina	+1
Normalización del n.º de plaquetas en los 10 días siguientes al caso de la heparina	+2 ✓
Sepsis en el momento de la trombopenia	-1
Tratamiento reciente con citostáticos y citotóxicos	-1
Trombo-embolismo presente (TVP, TEP)	-1
HIT Improbable: 0-3	
HIT Posible: 4-5	
HIT Muy probable: 6-8	

Fig. 2.—Score clínico de Greinacher. Diagnóstico en Trombopenia Inmune por Heparina. Pre-Test.

TROMBOPENIA INMUNE POR HEPARINA EN HEMODIÁLISIS

Indicación	Parámetro	Lepirudina	Argatroban	Danaparoiide	Bivalirudina
CVVHD	Ritmo infusión	0,005-0,01 mg/kg/h	0,5-1 µg/kg/min	2.600 U bolo segui con 600 U/h x 4 h 400 U/h x 4 h	0,03-0,04 mg/kg/h
	Monitorización Rango	TPTA 1,5-2 X normal	TPTA 1,5-2 X normal	Nivel de anti-factor Xa en plasma Nivel Plasmático 0,5-10 U anti-factor Xa	TPTA 1,5-2 X Normal
Hemodiálisis	Bolos	0,15 mg/kg pre-diálisis	0,1 mg/kg pre-HD	3.750 U antes de 1ª y 2ª diálisis Posteriormente ajustar según Nivel de anti-factor Xa	0,75 mg/kg
	Ritmo infusión Monitorizar Rango	Contraindicado TPTA 2-2,5 X Normal	0,1-0,2 mg/kg/h TPTA 2-2,5 X Normal	..... Nivel plasmático de anti-factor Xa 0,0-0,4 U anti-factor Xa Plasma Pre-Hemodiálisis	0,25 mg/kg/h TPTA 2-2,5 X Normal
Cebado	Concentración/ volumen	6 mg/ml por luz	No información	750 U en 50 ml suero salino 5-10 ml por luz	No información

O'Shea SL, Otel TL, Hovalk EC: Alternative methods of anticoagulation for dialysis dependant patients with heparin induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 16(1): 61-67, 2003.  
Kiser TH, Fish DN: Evaluation of bivalirudin treatment for heparin induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 26(4): 452-460, 2006.

Fig. 3.—Anticoagulación en diálisis en trombopenia inmune inducida por heparina.

pan®), y Bivalirudina (Angiomax®)<sup>9</sup> ya que no tienen reacciones cruzadas con los Ac presentes en la TIH II. Lepirudina es eliminada vía renal, su vida media con función renal normal es de 0,8 a 1,7 horas y de 15-41 horas con Ccr 6-12 ml/min, por lo que se requiere ajuste de dosis. Se generan Ac anti Lepirudina hasta en el 46% de los tratamientos que duran más de 5 días, lo cual aumenta su efecto anticoagulante ya que estos Ac dificultan su eliminación renal. Argatroban no es inmunogénico, se elimina vía hepática por lo que no es necesario el ajuste de su dosis en insuficiencia renal, su vida media es de 40 minutos tras su suspensión. La dosis habitual es de 2 µg/kg/min (0,12 mg/kg/h) que hay que reducir a 0,5 µg/kg/min (0,03 mg/kg/h) en presencia de insuficiencia hepática. Argatroban no se encuentra disponible en España.

Bivalirudina es el inhibidor directo de la trombina más recientemente introducido en el mercado, aprobado por Food and Drug Administration (FDA) en 2005 para su uso como anticoagulante en la angioplastia coronaria percutánea su vida media es de 25 minutos con función renal normal, y de 3½ horas en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en diálisis, es un fármaco que se dializa eliminándose el 25% de la dosis durante una sesión de diálisis. La dosis recomendada es un bolo de 0,75 mg/kg, seguido de infusión a 0,25 mg/kg/h durante el tiempo que dure el procedimiento. Bivalirudina es especialmente útil en procedimientos invasivos y quirúrgicos y pacientes con fracaso multiorgánico que presenten fracaso hepático y renal, la dosis de mante-

nimiento en esta situación es de 0,14 mg/kg/h en pacientes con fallo hepático de 0,03-0,05 mg/kg/h en pacientes con fallo hepático y renal y de 0,03-0,04 mg/kg/h en pacientes con fallo renal que requieren terapias de diálisis continuas. No se ha descrito la aparición de Ac anti-Bivalirudina, pero si existe reacción cruzada con Lepirudina, de forma que pacientes tratados previamente con Lepirudina que reciben posteriormente Bivalirudina si que pueden presentarlos, dado que ambas moléculas comparten muchos determinantes antigénicos<sup>10</sup>.

En un trabajo reciente<sup>11</sup>. Se estudian de forma prospectiva tres pautas de dosificación con Argatroban en pacientes en hemodiálisis crónica sin TIH II, concluyendo que la administración de un bolo de 250 µg/kg al inicio de la diálisis seguido de una perfusión a 2 µg/kg/min, hasta finalizar la sesión es la mejor pauta, si el paciente ya se encuentra en tratamiento por trombosis asociada a TIH II la dosis de 2 µg/kg/min se mantiene durante la sesión de diálisis sin bolo inicial. Argatroban es el anticoagulante de elección para hemodiálisis en pacientes con TIH II, por su seguridad y su corto efecto anticoagulante, TPTA se normaliza en 4-6 horas tras suspender la infusión, aunque no hay antídoto específico el uso de membranas sintéticas de alta permeabilidad en la hemodiálisis aclara hasta un 20% de Argatroban y la administración de Factor VIIa recombinante (Novoseven®), es capaz de revertir su efecto en casos de hemorragia severa que son menos frecuentes que con Lepirudina.

La transición del tratamiento con un inhibidor directo de la trombina al tratamiento con dicumarínicos en pacientes con trombosis venosa profunda complicando la TIH II como es nuestro caso, se ha identificado como un factor de riesgo para la aparición de necrosis cutánea, gangrena venosa y amputación de miembros inferiores inducida por dicumarínicos<sup>12</sup> por la disminución del nivel de Proteína C que se produce durante la generación desenfrenada de trombina característica de la TIH II, por lo que no deben usar dicumarínicos hasta que el recuento de plaquetas no sea superior a 100.000, usando en la fase aguda solamente inhibidores directos de la trombina. Nuestra paciente presentó unas ampollas necro-hemorrágicas en miembros inferiores coincidiendo con INR = 7, que desaparecieron tras disminuir la dosis de Sintrom®.

Recientemente se ha publicado una guía clínica basada en la evidencia sobre el manejo de la trombopenia inducida por heparina<sup>13</sup>, se recomienda que todos los pacientes que inician tratamiento con heparina deben tener realizado un recuento de plaquetas el día del inicio del tratamiento y posteriormente a días alternos hasta el día 14 desde el inicio del tratamiento con heparina no fraccionada y cada 2-4 días hasta el día 14 desde el inicio del tratamiento con heparina de bajo peso molecular, con un nivel C de evidencia (AHRQ) Agency for Health Care and Quality.

La guía está basada en dos meta-análisis<sup>14,15</sup> que combinan los resultados de tres estudios prospectivos sobre tratamiento con Lepirudina en pacientes con HIT II con y sin trombosis siendo el «endpoint» la necesidad de amputación de miembros, muerte y aparición de nueva trombosis. El resultado es que Lepirudina con dosis ajustadas para conseguir TPTA 1,5-2,5 reduce el riesgo de nuevas trombosis, muerte y amputación de miembros inferiores, Nivel de Evidencia B (III). (AHRQ). El mayor riesgo de hemorragia con Lepirudina se relaciona con el rango de TPTA, y el valor de la Creatinina sérica. Recomendando que la función renal de todo paciente que va a ser tratado con Lepirudina debe ser conocida antes del inicio del tratamiento y ajustada su dosis. Nivel Evidencia B (III) (fig. 3).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Warkentin TE, Kelton JG: A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 101(5): 502-507, 1996.
2. Regnault V, de Maistre E, Carreaux JP, Gruel Y, Nguyen P, Tardy B y cols.: Platelet activation induced by human antibodies to interleukin-8. *Blood* 101(4): 1419-1421, 2003.
3. Warkentin TE: Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 126(11): 1415-1423, 2002.
4. Warkentin TE, Kelton JG: Heparin and platelets. *Hematol Oncol Clin North Am* 4(1): 243-264, 1990.
5. Warkentin TE: Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 126(11): 1415-1423, 2002.
6. Reilly RF: The pathophysiology of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 16(1): 54-60, 2003.
7. Eichler P, Raschke R, Lubenow N, Meyer O, Schwind P, Greinacher A: the new ID-heparin/PF4 antibody test for rapid detection of heparin-induced antibodies in comparison with functional and antigenic assays. *Br J Haematol* 116(4): 887-891, 2002.
8. O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC: Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 16(1): 61-67, 2003.
9. Kiser TH, Fish DN: Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 26(4): 452-460, 2006.
10. Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Greinacher A: Antibodies against lepirudin are polyspecific and recognize epitopes on bivalirudin. *Blood* 103(2): 613-616, 2004.
11. Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, Hammes MS, Trevino S, Ferrell J y cols.: A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 66(6): 2446-2453, 2004.
12. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL, Zakalik D, Mattson JC: Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 71(1): 50-52, 2002.
13. Keeling D, Davidson S, Watson H: The management of heparin-induced thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 133(3): 259-269, 2006.
14. 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* 96(3): 846-851, 2000.
15. Lubenow N, Eichler P, Lietz T, Farner B, Greinacher A: Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patients with acute isolated heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of 3 prospective studies. *Blood* 104(10): 3072-3077, 2004.