

Caracterización de pacientes con trombocitopenia que recibieron heparina como profilaxis durante su estancia hospitalaria

Characterization of patients with thrombocytopenia who received heparin as prophylaxis during a hospital stay.

Carolina Durango Sánchez,¹ Lina María Martínez Sánchez,² Valeria Vásquez Estrada,¹ Pablo Andrés Senior Betancur,¹ Juan Diego Senior Betancur,³ Juan Manuel Senior Sánchez,⁴ Miguel Eduardo Saavedra Valencia,¹ Sebastián García Ortega¹

Resumen

OBJETIVO: Estratificar la probabilidad de padecer trombocitopenia inducida por heparinas con el índice de las 4-T en pacientes hospitalizados que hubieran tenido trombocitopenia durante la administración de heparina.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, que incluyó pacientes adultos hospitalizados que habían recibido tratamiento con heparinas y, posteriormente, tuvieron trombocitopenia. Se hizo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos y un análisis univariado.

RESULTADOS: Se incluyeron 24 pacientes, la mediana de edad fue de 65.5 años y el sexo masculino fue el más prevalente (14 de 24 pacientes). Las causas cardiovasculares fueron el principal motivo de hospitalización. La mediana del tiempo de hospitalización fue de 12.5 días; 17 pacientes no tenían antecedente de eventos tromboticos previos a la administración; 3 pacientes tuvieron como factor de riesgo asociado: un cuadro trombotico, accidente cerebrovascular, además, 22 no habían recibido heparina.

CONCLUSIONES: La trombocitopenia inducida por heparina es un evento adverso potencialmente grave que requiere un estricto seguimiento por parte del personal médico. En este estudio fue frecuente este efecto adverso en pacientes con tromboprofilaxis por alguna enfermedad cardiovascular relacionada, entre las que predominó el infarto agudo de miocardio.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia; heparina; anticoagulantes; hematología.

Abstract

OBJECTIVE: To stratify the likelihood of developing heparin-induced thrombocytopenia by implementing the 4-T score in hospitalized patients who have presented with thrombocytopenia during heparin administration.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, descriptive, observational study including hospitalized adult patients who had received heparin treatment and subsequently developed thrombocytopenia. Non-probability sampling of consecutive cases and univariate analysis were performed.

RESULTS: Twenty-four patients were included, median age was 65.5 years and male sex was the most prevalent (14/24 patients). Cardiovascular causes were the most frequent reason for hospitalization; the median hospitalization time was 12.5 days; 17 patients had no history of thrombotic events prior to the administration. A risk factor associated with thrombotic symptoms was stroke in 3 patients, and 22 had no previous exposure to heparin.

¹ Estudiante de Medicina.

² Bacterióloga, especialista en Hematología. Magister en Educación. Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³ Médico general.

⁴ Internista, intensivista y cardiólogo intervencionista. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: 12 de junio 2024

Aceptado: 5 de agosto 2024

Correspondencia

Carolina Durango Sánchez
carolina.durango@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Durango-Sánchez C, Martínez-Sánchez LM, Vásquez-Estrada V, Senior-Betancur PA, Senior-Betancur JD, Senior-Sánchez JM, Saavedra-Valencia ME, García-Ortega S. Caracterización de pacientes con trombocitopenia que recibieron heparina como profilaxis durante su estancia hospitalaria. Med Int Méx 2024; 40 (9): 574-580.

CONCLUSIONS: Heparin-induced thrombocytopenia is a potentially serious adverse event that requires strict follow-up by medical personnel. In this study, this adverse effect was frequently found in patients with thromboprophylaxis for a related cardiovascular disease, among which acute myocardial infarction predominated.

KEYWORDS: Thrombocytopenia; Heparin; Anticoagulant; Hematology.

ANTECEDENTES

Los anticoagulantes son una medida farmacológica usada para evitar la formación de un trombo o el crecimiento de uno previamente formado al inhibir la acción o síntesis de los factores de coagulación. Pueden dividirse en anticoagulantes de acción directa y de acción indirecta, con base en la inhibición de la cascada de coagulación directa o indirectamente mediante la interacción con otras proteínas que alteran su funcionamiento, a estos últimos pertenecen las heparinas. Éstas, a su vez, se dividen en no fraccionadas y de bajo peso molecular. La administración de heparinas puede generar ciertas complicaciones, la más común es la hemorragia, pero una de las más graves es la trombocitopenia.¹⁻⁴

Ésta es una reacción adversa farmacológica mediada por el sistema inmunitario que afecta a pacientes recientemente expuestos a heparina, debido a que involucra anticuerpos IgG y, con menor frecuencia, IgM e IgA, éstos reconocen complejos de heparina y del factor plaquetario 4 para luego producir anticuerpos, como el factor antiplaquetario 4 (anti-PF4). Esta trombocitopenia puede ser moderada o grave y suele manifestarse en el 2-3% de los pacientes posoperados y del 0.5-1% de los pacientes, en general, expuestos a heparina. En este último grupo, aproximadamente el 50% tendrá un evento trombótico. Además, la mortalidad es

de aproximadamente 5 al 10%, sobre todo debido a complicaciones tromboembólicas que incluyen: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis arterial periférica, que puede progresar a necrosis de la extremidad con necesidad de amputación. Se cree que su frecuencia puede ser mayor debido a la falta de registro, por tanto, sigue siendo un diagnóstico diferencial razonable para tener en cuenta en los pacientes con trombocitopenia y exposición a heparina.⁵⁻⁹

Aunque hay ensayos disponibles para detectar anticuerpos patógenos de trombocitopenia inducida por heparina, sus resultados toman mucho tiempo, tienen baja especificidad y son costosos. En varios países en desarrollo, incluso en China, no se dispone de inmunoensayos de detección ni de pruebas funcionales específicas. Esto destaca la importancia de la preevaluación de sistemas de puntuación para limitar el sobrediagnóstico. Además, su sospecha se basa en el descenso de más del 50% de las plaquetas y trombosis 5 a 10 días después de la administración de heparina, pero inicialmente debe determinarse el factor antiplaquetario 4 (anti-PF4).^{10,11,12}

El diagnóstico de esta enfermedad es complejo y se considera un desafío por la falta de evidencia en las guías. La mayoría de los médicos recomienda utilizar índices clínicos predictivos

para determinar y estratificar la probabilidad de trombocitopenia inducida por heparina, entre los que se incluyen dos sistemas o índices de puntuación: probabilidad de trombocitopenia inducida por heparina por expertos (*HEP score*), que incluye ocho criterios clínicos y biológicos, y el índice de las 4T (*4T score*), que se basa en 4 parámetros: trombocitopenia, tiempo en que ocurre el descenso, trombosis presente o ausente y otras causas de trombocitopenia. Ambos puntajes son buenos, pero especialmente el índice de las 4T tiene sensibilidad muy alta y es capaz de descartar pacientes con trombocitopenia inducida por heparina de bajo riesgo.^{11,12,13}

Debido a que la heparina es el medicamento pilar de la profilaxis contra trombosis en pacientes hospitalizados, la trombocitopenia inducida por heparina debe tenerse en cuenta como efecto secundario infrecuente pero grave. Es de suma importancia caracterizar a los pacientes hospitalizados que hayan tenido trombocitopenia durante la administración de heparina porque, al ser una enfermedad poco conocida, corre el riesgo de ser subdiagnosticada y ocasionar complicaciones que, incluso, pueden llevar a la muerte. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: estratificar la probabilidad de padecer trombocitopenia inducida por heparinas con el índice de las 4-T en pacientes hospitalizados que hubieran tenido trombocitopenia durante la administración de heparina.^{8,14,15}

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó pacientes adultos hospitalizados que hubieran recibido tratamiento con heparinas y posteriormente hubieran tenido trombocitopenia. *Criterios de inclusión:* pacientes mayores de 18 años, que hubieran recibido tratamiento con heparina y padecido trombocitopenia evidenciada en un recuento plaquetario menor a 100,000 células por mm^3 . *Criterios de exclusión:* pacientes con historias clínicas incompletas o

mal diligenciadas, con trombocitopenia previa a la administración de heparina y que durante la hospitalización la trombocitopenia o el evento trombótico se atribuyeran a otra causa. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

La información se obtuvo a partir de las historias clínicas. Se hizo un análisis univariado. Para las variables cuantitativas que se comportaron con distribución normal se calcularon promedios y para las que tuvieron distribución no normal, mediana. Para las variables cualitativas se describieron frecuencias absolutas y relativas (porcentajes y proporciones).

Esta investigación tuvo el aval ético respectivo de las instituciones participantes y se clasificó como una investigación sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia que recibieron tratamiento con heparina atendidos en una institución de alta complejidad. La mediana de edad fue de 65.5 años (límites: 18 y 92 años).

Catorce pacientes eran hombres; 8 pensionados, 8 amas de casa, 3 empleados y 1 estudiante; 4 pacientes no tenía esa información en la historia clínica.

En cuanto al motivo de hospitalización, las causas cardiovasculares fueron las más frecuentes y, de éstas, predominó el infarto agudo de miocardio. **Cuadro 1**

La mediana del tiempo de hospitalización fue de 12.5 días (límites: 4 y 42); además, 7 tenían antecedente de eventos trombóticos a la administración de heparina: en 4 accidente cerebrovascular, en 2 enfermedad coronaria y

Cuadro 1. Motivo de hospitalización (n = 24)

Motivo	n
Cardiovascular	7
Infarto agudo de miocardio	4
Insuficiencia cardiaca descompensada	2
Crisis hipertensiva	1
Infeccioso	6
Enfermedad diarreica	3
Sepsis	2
Enfermedad respiratoria	1
Renal	2
Lesión renal aguda	
Otros	9

en 1 cáncer. Respecto a los factores de riesgo asociados con el cuadro trombótico predominó en 4 participantes el accidente cerebrovascular.

Cuadro 2

De los 24 pacientes 16 recibieron tratamiento con dalteparina y 8 con enoxaparina, ambas se administraron por vía subcutánea y por indicación de trombopprofilaxis en todos los pacientes. Además, 3 participantes habían recibido heparina por padecer accidente cerebrovascular y tromboembolismo pulmonar. **Cuadro 3**

Cuadro 2. Factores de riesgo de un cuadro trombótico (n = 24)

Variable	n
Accidente cerebrovascular	4
Infarto agudo de miocardio	3
Cáncer	2
Dislipidemia	2
Enfermedad hepática	2
Enfermedad autoinmunitaria	1
Fracturas	1
Ninguno	9
Otros*	7

* No excluyente.

Cuadro 3. Exposición a heparina (n = 24)

Variable	n	
Exposición previa	No	22
	Sí*	3
	Accidente cerebrovascular	2
	Tromboembolismo pulmonar	1
Trombosis venosa	No	23
	Sí	1
Trombosis arterial	No	19
	Sí	5
	Infarto agudo de miocardio	3
	Accidente cerebrovascular	1
	Trombo bicameral apical	1

* No excluyente.

Los estudios paraclínicos se encontraron con un valor alterado, principalmente en las plaquetas.

Cuadro 4

Los desenlaces principales para estos pacientes fueron: el alta sin secuelas, alta con secuelas y muerte sin relación con trombosis en 17, 5 y 2, respectivamente.

DISCUSIÓN

La heparina es un medicamento frecuentemente prescrito debido a su alta disponibilidad y seguridad, por ello la heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular continúan siendo ampliamente administradas en una variedad de entornos hospitalarios y ambulatorios; sin embargo, una de las complicaciones más importantes es la trombocitopenia inducida por heparinas.¹⁶

Según este estudio se revisaron, inicialmente, 2409 historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión, de los que únicamente se tuvieron en cuenta 24 pacientes (0.99%).

En su trabajo Cegarra-Sanmartín y su grupo incluyeron pacientes con diagnóstico de trom-

Cuadro 4. Estudios paraclínicos de los pacientes

Estudios paraclínicos		Mediana
Hemoglobina (g/dL)		10.5
Hematocrito (%)		31.1
Índices eritrocitarios	Volumen corpuscular medio (fL)	88.2
	Hemoglobina corpuscular media (pg)	29.9
	Concentración media de hemoglobina corpuscular (mg/dL)	33.8
Ancho de distribución eritrocitaria (%)		15.2
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		6.5
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		4.2
Neutrófilos (%)		62.3
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		130
Eosinófilos (%)		2.1
Basófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		38.5
Basófilos (%)		0.5
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		1200
Linfocitos (%)		14.5
Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		500
Monocitos (%)		7.8
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		57.5

bocitopenia inducida por heparinas posterior a cirugía cardíaca. De 1338 pacientes, solo 15 (1.1%) cumplieron con los criterios para establecer el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina. Esto se correlaciona con lo encontrado en la bibliografía, donde la trombocitopenia inducida por heparina es una complicación infrecuente posterior a la administración de la heparina, pero con un desenlace potencialmente mortal debido a complicaciones trombóticas.¹⁷

De igual manera, según Cegarra-Sanmartín y su grupo, 8 de los pacientes eran mujeres y 7 hombres; la edad media fue de 64 años, con límites de 30 a 77 años. En esa investigación, 14 de los 24 participantes eran hombres, la mediana de edad fue de 65.5 años con límites de 18 y 92 años, datos muy similares a los aquí publicados.¹⁷

El estudio de Sullivan y su grupo de la determinación de la trombocitopenia inducida por heparina en pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea evidenció un descenso en el recuento plaquetario con mediana de 74,000 en pacientes con anticuerpos anti-PF4, a diferencia de este estudio en el que la mediana fue de 57,500 plaquetas, en ambos estudios se obtuvieron valores considerablemente bajos en el recuento plaquetario, pero sin necesidad de transfusión.¹⁸

Según el estudio de Larsen y su grupo acerca de la exactitud del diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina, el contexto hospitalario más frecuente en el que se encontraban los pacientes fue la unidad de cuidados intensivos en un 37% (n = 487), seguida de intervenciones cardiovasculares (n = 434, 33%). Además, la heparina no fraccionada fue la más prescrita (n = 1055, 88.3%).

De acuerdo con los resultados de este estudio, en cuanto al motivo de hospitalización, las causas cardiovasculares fueron las más frecuentes y la heparina más prescrita fue la de bajo peso molecular en todos los pacientes; la heparina más administrada fue la dalteparina (16 de 24 pacientes) por indicación de trombopprofilaxis.

De acuerdo con lo evidenciado en la bibliografía, es menos probable que ocurra trombocitopenia inducida por heparina en el contexto de la administración de heparinas de bajo peso molecular en comparación con la heparina no fraccionada cuando se prescribe para la trombopprofilaxis aunque en esta investigación se evidenció lo contrario.^{19,20}

Por último, en el estudio de Liu y su grupo, de trombocitopenia inducida por heparina asociada con la heparina de bajo peso molecular se incluyeron 43 pacientes de los que 39 tuvieron trombosis, lo que contrasta con este estudio, en el que solo 7 de 24 pacientes tuvieron algún evento trombótico; la indicación de las heparinas fue como trombopprofilaxis en todos los pacientes.²¹

CONCLUSIONES

La trombocitopenia inducida por heparina es un evento adverso potencialmente grave que requiere un estricto seguimiento por parte del personal médico. La heparina prescrita con más frecuencia (debido a que se considera que tiene el menor riesgo de generar trombocitopenia inducida por heparinas según la evidencia actual) es la de bajo peso molecular, y fue la administrada en todos los pacientes incluidos en este estudio. La falta de estudios recientes que caracterizan específicamente a estos pacientes es una limitación importante, a pesar de que en el medio se cuenta con revisiones sistemáticas y metanálisis. Por lo tanto, es necesario emprender investigaciones detalladas y específicas para comprender mejor la incidencia y los factores de

riesgo y mejorar las estrategias de tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inducida por heparinas. Por último, la vigilancia constante y la evaluación individualizada son pilares fundamentales en la atención de estos pacientes para prevenir y tratar adecuadamente la trombocitopenia inducida por heparina.

REFERENCIAS

1. Vera O. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. *Revista Cuadernos* 2022; 63 (1): 55-63.
2. Casu B, Naggi A, Torri G. Re-visiting the structure of heparin. *Carbohydr Res* 2015; 403: 60-8. doi: 10.1016/j.carres.2014.06.023
3. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *J Thromb Haemost* 2016; 14 (12): 2329-2338. doi: 10.1111/jth.13555
4. Cruz I, Sánchez M, Sánchez PL, Jang IK. Trombocitopenia inducida por heparina [Heparin-induced thrombocytopenia]. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (10): 1071-82. doi: 10.1157/13111239
5. Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias Varela ML, Adamczuk YP, et al. Los niveles de anticuerpos anti factor plaquetario 4-heparina y el índice 4T para trombocitopenia inducida por heparina [Levels of antiplatelet factor 4-heparin antibodies and 4T score for heparin induced thrombocytopenia]. *Medicina (B Aires)* 2012; 72 (1): 19-22.
6. McGowan K, Makari J, Diamantouros A, Bucci C, et al. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program. *Blood* 2016; 127 (16): 1954-9. doi: 10.1182/blood-2015-07-660001
7. Zehnder T, Zeller A. CME: Heparin-induzierte Thrombozytopenie [CME: Heparin-induced thrombocytopenia]. *Praxis (Bern 1994)* 2020; 109 (2): 65-70. doi: 10.1024/1661-8157/a003365
8. Nagler M, Bachmann L, Cate H, Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 127 (5): 546-57. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-07-661215>
9. Rostami M, Mansouritorghabeh H. Significance of heparin induced thrombocytopenia (HIT) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 1-12. doi: 10.1007/s11239-023-02827-5
10. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (4): 759-65. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01787.x
11. Li S, Fan LK, Wang SJ, Zhao YQ. Prospective evaluation of heparin-induced thrombocytopenia expert probability and 4T scores in Chinese patients with suspected heparin-

- induced thrombocytopenia. *Chin Med J (Engl)* 2019; 132 (12): 1441-7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000261
12. Páramo JA, Lozano ML, González-Porras JR, Mateo J. Current status of diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Med Clin (Barc)* 2022; 158 (2): 82-9. doi: 10.1016/j.medcli.2021.05.020
 13. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. En: Elsevier. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1973-83.
 14. Cios T, Salamanca-Padilla Y, Guvakov D. An anti-coagulation conundrum: implantation of total artificial heart in a patient with heparin-induced thrombocytopenia type II. *Am J Case Rep* 2017; 18: 294-8. doi: 10.12659/ajcr.902320
 15. Khandelwal S, Lee G, Hester C, Poncz M, et al. The antigenic complex in HIT binds to B cells via complement and complement receptor 2 (CD21). *Blood* 2016; 128 (14): 1789-1799. doi: 10.1182/blood-2016-04-709634
 16. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med* 2020; 25 (2): 160-73. doi: 10.1177/1358863X19898253
 17. Cegarra-Sanmartín V, et al. Fondaparinux como alternativa segura para el manejo de la trombocitopenia inducida por heparina en pacientes postoperatorios de cirugía cardíaca. *Revista de Anestesia Cardiorábrica y Vascul* 2014; 28 (4): 1008-12. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.09.008>
 18. Sullivan J, Bak E, Sullivan MJ, Gurnani PK. Predictive value of scoring tools in determining heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2020; 35 (5): 378-83. doi: 10.1177/0267659119881266
 19. Larsen EL, Nilius H, Studt JD, Tsakiris DA, et al. Accuracy of diagnosing heparin-induced thrombocytopenia. *JAMA Netw Open* 2024; 7 (3): e243786. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.3786
 20. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med* 2020; 25 (2): 160-73. doi: 10.1177/1358863X19898253
 21. Liu L, Zheng H, Chen S, Wang S, Yang M. Heparin-induced thrombocytopenia associated with low-molecular-weight heparin: clinical feature analysis of cases and pharmacovigilance assessment of the FAERS database. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1247253. doi: 10.3389/fphar.2023.1247253

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.