

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Lozada Martínez ID, Delgado Marrugo RD, Martínez Casallas YT y col. Anticoagulación en trombocitopenia inducida por heparina: ¿anticoagulantes orales directos o agentes parenterales? *Rev Arg Med* 2022;10(4):225-31

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/dwbqaasr6>

Recibido: 21 de enero de 2022.

Aceptado: 25 de abril de 2022.

¹ Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capítulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía, Bogotá, Colombia.

² Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

⁵ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁶ Facultad de Medicina, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia.

⁷ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁸ Facultad de Medicina, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

⁹ Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Correo electrónico: ilozadam@unicartagena.edu.co

ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA: ¿ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS O AGENTES PARENTERALES?

ANTICOAGULATION IN HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA: DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS OR SPECIFIC AGENTS?

Iván David Lozada Martínez,^{1,2} Raúl David Delgado Marrugo,³ Yesika Tatiana Martínez Casallas,⁴ Estefanía Ruiz Benítez,⁴ Jeison David Vargas Yara,⁵ Luis José Payares Celins,⁶ Diana Marcela Gómez Piedrahita,⁷ Laura Carolina López Rendón,⁸ Bryan Alexander Aponte Largacha⁹

RESUMEN

La trombocitopenia inducida por heparina es un trastorno inmunomediado, causado por anticuerpos anti-factor 4 plaquetario y antiheparina. La enfermedad tromboembólica es la principal complicación de esta condición y, a pesar de que existen agentes terapéuticos y guías de manejo que plantean ciertas recomendaciones, la incidencia de complicaciones sigue siendo alta. Esto sugiere limitaciones en la calidad de la evidencia. En la actualidad, aún se desconoce con certeza qué factores de riesgo biológicos y clínicos se asocian con los eventos tromboembólicos. Recientemente, ha surgido evidencia de que no existen diferencias significativas en el uso de anticoagulantes orales directos en comparación con agentes específicos. Sin embargo, considerando que fisiopatológicamente este trastorno tromboembólico es diferente de otras alteraciones trombóticas, es necesario revisar con cuidado la utilidad de los agentes terapéuticos según los casos presentados. Sobre la base de lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en discutir evidencia reciente sobre las ventajas y desventajas del uso de anticoagulantes orales directos vs. agentes específicos en el manejo de la trombocitopenia inducida por heparina.

PALABRAS CLAVE. Anticoagulación reversa, anticoagulación, trombocitopenia inducida por heparina, trombocitopenia, inhibidores del factor Xa.

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia is an immune-mediated disorder caused by anti-platelet factor 4 and anti-heparin antibodies. Thromboembolic disease is the main complication of this condition, and despite the existence of therapeutic agents and management guidelines that make certain recommendations, the incidence of complications remains high. This suggests limitations in the quality of the evidence. At present, it is still not known with certainty which biological and clinical risk factors are associated with thromboembolic events. Recently, no significant difference is observed in the use of direct oral anticoagulants compared to specific agents. However, considering that pathophysiologicaly this thromboembolic disorder is different from other thrombotic disorders, it is necessary to carefully review the usefulness of the therapeutic agents according to the cases presented. Based on the above, the objective of this review is to discuss recent evidence on the advantages and disadvantages of the use of direct oral anticoagulants vs. specific agents in the management of heparin-induced thrombocytopenia

KEY WORDS. Anticoagulation reversal, anticoagulation, heparin-induced thrombocytopenia, thrombocytopenia, factor Xa inhibitors.

Introducción

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno inmunomediado, causado por la producción de anticuerpos anti-factor 4 plaquetario (aFP4) y anti-heparina (aHEP) al usar anticoagulación con agentes heparínicos (1-3). Esto origina un estado de hipercoagulabilidad biológicamente distinto de otros fenotipos tromboembólicos, al ser ocasionado por la circulación de complejos inmunes de gran tamaño (1). En algunos individuos se desconoce con exactitud qué factor ocasiona activación de ciertos mecanismos celulares y moleculares por la que se produce una respuesta celular descontrolada procoagulante adicional, que finalmente ocasiona la principal complicación de esta entidad, los eventos tromboembólicos (2). Se ha descrito que los receptores Fc, una superfamilia de inmunoglobulinas que inducen la fagocitosis de microorganismos opsonizados, se encuentran involucrados en este proceso (específicamente Fc-gamma y Fc-gamma RIIA, este último, expresado en plaquetas) (1,2). Se presume que, a través de la activación de estos receptores, o por medio de la activación de células endoteliales por vías celulares diferentes, se inicia una fosforilación al producirse el *cluster* del complejo inmune-receptor y se activa la vía de señalización SYK (*spleen tyrosine kinase*) que genera liberación de calcio intracelular, degranulación y producción masiva de citoquinas. Finalmente, la deposición de proteínas del complemento y de IgG-TIH en las plaquetas dificulta la activación plaquetaria (1-3).

Esta entidad ocasiona una disminución de más del 30% del conteo de base de plaquetas, iniciado entre las 48 y 96 horas de la administración de heparina y posterior seroconversión, lo que representa un verdadero reto por el riesgo de tromboembolismo y sangrado (4-6). Aunque la incidencia de TIH es baja, el riesgo de trombosis asciende hasta un 60%, el cual puede ocurrir a nivel tanto arterial como venoso (es de 3 a 4 veces más frecuente este último) (1), por lo que es impredecible el daño que se podría presentar. Se ha reportado que la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son las presentaciones más frecuentes, con tasas de mortalidad de hasta el 50% (4-6).

A pesar de existir guías de práctica clínica y evidencia que describen el comportamiento de esta enfermedad (4,5), y de disponer de agentes terapéuticos para su control, sigue siendo un problema relevante en la práctica clínica debido al uso habitual de heparina no fraccionada en pacientes hospitalizados (7,8). El tratamiento está dirigido principalmente a controlar la producción continua y acelerada de trombina. Algunos de los agentes disponibles en la actualidad son los conocidos agentes específicos, como los inhibidores directos de la trombina (argatrobán y bivalirudina), fondaparinux (derivado sintético de la heparina) y danaparoides (heparinoide), anticoagulantes directos orales (ADO) y otras terapias no anticoagulantes (tabla 1) (4-9). No obstante, la evidencia recomienda principalmente los agentes específicos y ADO,

por su accesibilidad y buena relación costo-beneficio (4). A pesar de lo anterior, no se ha definido qué terapia favorece más el manejo de TIH. Recientemente ha surgido evidencia que demostró que la eficacia y seguridad es similar entre los agentes más comúnmente usados, y a la fecha, se desconocen los factores que condicionan estos desenlaces (5). En base a lo expuesto, el objetivo de esta revisión consiste en discutir evidencia reciente sobre las ventajas y desventajas del uso de anticoagulantes orales directos vs. agentes específicos en el manejo de la trombocitopenia inducida por heparina.

TABLA 1. RESUMEN DE AGENTES DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

Agentes específicos	Anticoagulantes directos orales	Terapias no anticoagulantes
Argatrobán	Apixabán	Inmunoglobulina específica
Bivalirudina	Edoxabán	
Danaparoides	Dabigatrán	Intercambio de plasma
Fondaparinux	Rivaroxabán	

Pruebas de evaluación

Para la evaluación de TIH, se han diseñado dos escalas diagnósticas: la HEP y la de las 4 T (9-11). La primera consta de ocho variables (magnitud de la trombocitopenia, tiempo desde la administración de heparina hasta la aparición de trombocitopenia, conteo de plaquetas, presencia de trombosis, presencias de necrosis en la piel, presencia de reacción isquémica aguda, presencia de sangrado y otros signos de trombocitopenia) que suman y restan puntos; posee dos puntajes de corte (≥ 2 o ≥ 5 puntos) que representan alta probabilidad de TIH (9-11). La segunda consta de cuatro variables (trombocitopenia, tiempo de caída de plaquetas, trombosis o secuela y otra causa de trombocitopenia), cuyos puntajes de corte son ≥ 6 puntos (alta probabilidad), 4-5 puntos (probabilidad intermedia) y ≤ 3 puntos (baja probabilidad de TIH) (9-11).

Con respecto a la utilidad de estas dos escalas, existen estudios que han comparado de forma prospectiva el valor predictivo diagnóstico, y encontraron que la escala HEP es mejor que la 4T (área bajo la curva [AUC]: 0,80 vs. 0,73; $p = 0,03$). Este rendimiento es mejor en pacientes con TIH críticamente enfermos y en médicos con menor experiencia (9). Lo mismo fue evidenciado por los investigadores del estudio PROTECT (11), quienes encontraron que el puntaje obtenido en tiempo real no posee el mismo rendimiento al ser ajustado, el cual tiende a ser menor (11). Para intentar corregir esto, recientemente se publicó un estudio piloto que planteó la escala 4T-UCI, que demostró mejor valor predictivo que la estándar (AUC: 0,80 vs. 0,66, $p = 0,044$) (10). No se ha evaluado aún la

TABLA 2. RESUMEN DE ESTIMADOS ENTRE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE ADO Y EL MEJOR AGENTE ESPECÍFICO, SEGÚN LOS DESENLACES EVALUADOS POR NILIUS Y COLABORADORES

Desenlace	Mejor agente específico	Comparador	Tasa agrupada [IC del 95%]
Recuperación plaquetaria	Fondaparinux	Anticoagulantes directos orales	0,99 [0,90 a 1,00] vs. 0,96 [0,88 a 0,99]
Evento tromboembólico	Fondaparinux	Anticoagulantes directos orales	0,01 [0,00 a 0,13] vs. 0,03 [0,01 a 0,08]
Sangrado mayor	Danaparoiide	Anticoagulantes directos orales	0,05 [0,02 a 0,13] vs. 0,01 [0,00 a 0,22]
Muerte	Fondaparinux	Anticoagulantes directos orales	0,07 [0,02 a 0,16] vs. 0,16 [0,11 a 0,24]

asociación entre el puntaje de estas escalas y la efectividad o la seguridad de los regímenes terapéuticos, aspecto por plantear en futuros estudios.

Anticoagulantes directos orales

La evidencia más novedosa sobre la diferencia entre la utilidad de anticoagulantes directos orales en comparación con agentes específicos es la publicada por Nilius y colaboradores (5), quienes llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis, donde evaluaron la seguridad y eficacia de anticoagulantes en el tratamiento de la TIH. Los autores incluyeron 92 estudios con 119 grupos de tratamiento, con un total de 4698 pacientes, donde observaron que la recuperación plaquetaria fue mayor con el uso de agentes específicos (hasta un 99% con fondaparinux), mayor frecuencia de eventos tromboembólicos hasta en un 7% (danaparoiide), mayor frecuencia de presencia de sangrado mayor de 1 (ADO) a 14% (bivalirudina) y mayor frecuencia de muerte de un 7 (fondaparinux) a un 19% (bivalirudina) (5). Es necesario tener en cuenta que el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según la escala de Newcastle-Ottawa osciló entre mediano y alto riesgo, lo que sugiere que la calidad de los resultados en general no es la mejor.

Al comparar los estimados según cada desenlace y el agente con mejor rendimiento, no se encontraron diferencias significativas entre el agente con tal comportamiento y los ADO (tabla 2). Al revisar la tasa grupal de los ADO en comparación con fondaparinux respecto de la recuperación plaquetaria, la diferencia del estimado es de 0,03 a favor del derivado heparínico sintético; al analizar este mismo agente vs. ADO respecto de la incidencia de evento tromboembólico, la diferencia es de 0,02 a favor del agente específico, aunque el intervalo de confianza es más amplio. No obstante, los ADO mostraron ser más seguros que danaparoiide, el agente con menor frecuencia de sangrado mayor, con una diferencia global de 0,04 a favor de este último, pero con un intervalo de confianza mucho más amplio. Finalmente, fondaparinux tiene mejor tasa de supervivencia en comparación con los ADO y, aunque la diferencia global es de 0,09 a favor del agente específico, la amplitud del intervalo es similar (5). En este orden de ideas, aunque los autores concluyen que los ADO y fondaparinux son alternativas viables,

consideramos que los ADO tendrían un mejor rendimiento al disminuir sustancialmente el riesgo de sangrado y permitirían una recuperación plaquetaria muy similar. Es necesario recordar que, aunque el riesgo de reacción cruzada entre el derivado heparínico sintético y la TIH es casi inexistente, hay comorbilidades en las que los ADO tienen mejor rendimiento, como la enfermedad neurovascular o las coronariopatías. Por lo tanto, al evaluar el balance riesgo-beneficio (lo cual, de por sí, ya es bastante complejo) y la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a trastornos cardiometabólicos, los ADO serían más eficaces y seguros que los agentes específicos.

Distintas revisiones han discutido el rol emergente de los ADO sobre el manejo de TIH (12-14), resaltando que, aunque todavía no hay evidencia concluyente, esta tiende a ser a favor de los desenlaces en la TIH. Gran parte de los estudios disponibles son de muy baja calidad: informes de caso (12-14), lo que sugiere una asimetría en la distribución de la evidencia disponible. Entre los estudios recientes cabe resaltar algunos, como el de Cirbus y colaboradores (15), quienes realizaron un estudio retrospectivo en 12 pacientes con sospecha o confirmación de TIH, que fueron manejados con ADO (rivaroxabán y apixabán). Los autores encontraron que ninguno de estos pacientes desarrolló trombosis u otro tipo de complicación durante su estancia hospitalaria y hasta seis meses después. Carré y colaboradores (16) evaluaron a siete pacientes con un puntaje en 4Ts ≥ 4 y una prueba de inmunoensayo positiva para anti-PF4/heparina, los cuales fueron manejados con ADO. Estos pacientes, tratados también con rivaroxabán y apixabán, reportaron una recuperación del recuento plaquetario a los tres días en promedio, y ninguno presentó signos de sangrado ni trombosis durante el tiempo de seguimiento. No obstante, es necesario mencionar que estos pacientes recibieron terapia parenteral luego del inicio de ADO, es decir, no se utilizó en monoterapia; este es un aspecto para tener en cuenta en la interpretación de resultados (15,16). En apariencia, rivaroxabán es el agente que, a la fecha, ha sido estudiado en mayor medida, y se encontraron estudios adicionales, como el de Farasatinasab y colaboradores (17), quienes evaluaron de forma retrospectiva a 42 pacientes manejados con este anticoagulante no heparínico y con un seguimiento de 12 meses. Se evidenció trombosis en el 40,1% de los pacientes (17/42) antes de recibir rivaroxabán. Después de

empezar a administrar este agente, solamente un paciente desarrolló una complicación tromboembólica (2,3%); no se reportaron sangrados, y 12 pacientes murieron. Sin embargo, los autores mencionan que estas muertes no estuvieron relacionadas al uso del anticoagulante (17). Lo anterior permitió a los autores concluir que rivaroxabán pareciera ser seguro y efectivo en el manejo de TIH (17). Sería bueno, entonces, considerar estos agentes en el manejo de TIH, dada su seguridad terapéutica general, y un rendimiento adecuado respecto de la recuperación plaquetaria, prevención de trombosis y muerte. No obstante, se necesitan más estudios que permitan corroborar estos resultados (18).

Agentes específicos

Con respecto a la utilidad de los agentes específicos anteriormente mencionados en la tabla 1 y discutidos con respecto a los resultados de Nilius y colaboradores (5), cabe mencionar que las guías disponibles que sintetizan evidencia y plantean recomendaciones sobre el manejo agudo de TIH son muy puntuales en que la elección de estos depende de variables tales como factores relacionados al uso de la droga de elección (disponibilidad, costo, capacidad para monitorizar el efecto anticoagulante, vía de administración, vida media, entre otros; tabla 3) (22), factores de riesgo del paciente que pueden influir sobre el metabolismo y efecto del agente terapéutico (función renal, función hepática, riesgo de sangrado, estabilidad clínica y hemodinámica, entre otros), así como la experiencia del clínico (19-22).

El rendimiento de los agentes específicos en general es muy similar al encontrado por Nilius y colaboradores (5), por lo tanto, el uso dependerá de cada caso. La Asociación Estadounidense de Hematología discute, específicamente en su guía de 2018, que, para el manejo agudo de la TIH en pacientes críticamente enfermos con riesgo de sangrado incrementado o necesidad potencial de alguna intervención, se debe usar argatrobán o bivalirudina, dado que tienen un efecto de duración más corto (19). En pacientes con disfunción hepática, se debe evitar, en lo posible, utilizar argatrobán. En pacientes estables con alto riesgo de sangrado, se recomienda utilizar fondaparinux. A pesar de lo que recomiendan o sugieren las guías, es necesario recordar que la evidencia disponible es limitada aún, y las mismas guías manifiestan que esas afirmaciones no son de la mejor calidad. Tal situación se puede evidenciar al observar heterogeneidad entre la seguridad de los distintos agentes (20-24).

Fondaparinux, el inhibidor directo de la trombina que parece ser el más seguro y eficaz entre los agentes específicos, ha sido uno de los más estudiados en la actualidad, a pesar de que la distribución de la evidencia es asimétrica (23,24). Schindewolf y colaboradores (25) realizaron un estudio multicéntrico en Alemania, donde evaluaron a 195 pacientes con TIH, que fueron tratados con argatrobán (46; 23,6%),

lepirudina (4; 2,1%), danaparoides (61; 31,3%), y fondaparinux (84; 41,1%). El grupo tratado con fondaparinux no presentó ningún tipo de complicación tromboembólica en comparación a los otros grupos (11,7%). La mortalidad general con fondaparinux fue nula en comparación con los otros grupos (14,4%), y se evidenció sangrado en un 4,8% de los pacientes tratados con fondaparinux vs. el 6,3% de los otros grupos (25). Linkins y colaboradores (26) llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis donde incluyeron 9 estudios con 154 pacientes. Reportaron que 10 individuos presentaron eventos tromboembólicos (6,5%; IC del 95%, 3,4 a 11,7%), 26 presentaron sangrado mayor (16,9%; IC del 95%, 11,7 a 23,6%), y 5 murieron (3,2%; IC del 95%, 1,2 a 7,6%). Teniendo en cuenta valores de frecuencia bajos, los autores concluyeron que este agente era eficaz y seguro para el manejo de TIH (26).

Por otra parte, Sun y colaboradores (27) compararon la seguridad de argatrobán vs. lepirudina y bivalirudina, y encontraron que no hubo diferencias significativas sobre complicaciones tromboembólicas entre argatrobán vs. lepirudina y bivalirudina (riesgo relativo (RR) 0,773; IC del 95% = 0,449 a 1,331, $p = 0,353$ vs. RR 0,768; IC del 95% = 0,386 a 1,527, $p = 0,452$). Del mismo modo, la incidencia de sangrado con el uso de argatrobán fue similar con los otros dos agentes (RR 0,755; IC del 95% = 0,531 a 1,073, $p = 0,117$; RR 0,995; IC del 95% = 0,673 a 1,472, $p = 0,981$). Estos resultados permitieron concluir que, aunque el patrón entre los agentes fue similar, argatrobán fue más efectivo y seguro (27). En conclusión, son mínimas las diferencias entre los cuatro agentes específicos para el manejo de TIH, por lo que es necesario seleccionar cada droga en función de cada caso, sopesando el balance riesgo-beneficio.

Otras terapias

Entre las otras terapias por destacar, se encuentran el intercambio de plasma y la administración de inmunoglobulina intravenosa (28-30). Onuoha y colaboradores (28) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, donde incluyeron 60 estudios en los que se evaluaron cuatro categorías para el uso de intercambio de plasma e inmunoglobulina intravenosa: tratamiento refractario de TIH ($n = 35$; 31%), tratamiento inicial ($n = 45$; 40%), tratamiento posterior a cirugía cardiovascular ($n = 30$; 27%) y otros ($n = 2$; 2%) (28). Se evidenció que la administración de inmunoglobulina se usa con mayor frecuencia en el tratamiento de TIH refractaria que el intercambio de plasma para la reexposición a la heparina posterior a cirugía cardiovascular. Se encontró que ambas terapias tienen un rendimiento adecuado en cuanto a seguridad y eficacia (28).

Particularmente, otra revisión sistemática que evaluó 24 casos de TIH que fueron tratados con inmunoglobulina evidenció que el 75% del conteo plaquetario se recuperó al quinto día. No obstante, esta fue utilizada como terapia de

TABLA 3. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS AGENTES ESPECÍFICOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE TIH

Característica	Argatrobán	Fondaparinux	Bivalirudina	Danaparoides
Mecanismo de acción	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa
Vida media	39-51 minutos	25 minutos	25 horas	17-20 horas
Administración en TIH	Infusión continua IV sin bolo de inicio	Infusión continua IV sin bolo de inicio	Bolo IV + infusión monitorizada	Basado en el peso del paciente
Monitoreo	Tiempo de tromboplastina parcial activado	Tiempo de tromboplastina parcial activado	Anti-Xa	Anti-Xa
Dinámica renal	No es necesario ajustar dosis cuando existe lesión renal	Evitar si el aclaramiento de creatinina <30 ml/min	Evitar si el aclaramiento de creatinina <30 ml/min	Contraindicado si el aclaramiento de creatinina <30 ml/min
Dinámica hepática	Se debe reducir la dosis cuando existe lesión hepática	No es necesario ajustar dosis	Contraindicado en lesión hepática severa	No es necesario ajustar dosis
Metabolismo	Principalmente hepático	Mixto (renal y proteolítico)	Renal	Renal
Efecto sobre la relación tiempo de protombina/INR durante la transición a warfarina	Sí	Sí	Mínimo	No afecta

segunda línea y con dosis acumulada (2 g/kg) (29). Una revisión sistemática adicional que analizó desenlaces con respecto al uso de la misma terapia en 34 individuos encontró que el tiempo de resolución de la trombocitopenia fue, en promedio, a los tres días, pasando de 28.000 plaquetas/ μ l a 159.000 plaquetas/ μ l. Se identificó presencia de eventos tromboembólicos en el 32% de los pacientes y, posterior al uso de inmunoglobulina, el 77% mejoró (30). Aunque esta evidencia deriva de informes de casos y series de casos principalmente, algunos autores en sus conclusiones sugieren que podría ser una terapia eficaz y segura en el manejo de TIH. Sin embargo, en la actualidad es arriesgado plantear tal afirmación.

Heparina no fraccionada vs. heparina de bajo peso molecular: ¿cuál tiene menor riesgo de inducir TIH?

Teniendo en cuenta la fisiopatología de esta condición, tanto la heparina no fraccionada como la de bajo peso molecular pueden inducir TIH (31). Con la evidencia disponible, la cual es limitada, no se puede determinar con certeza cuál tiene mayor riesgo de inducir TIH, solamente se pueden analizar frecuencias. En el estudio de Aryal y colaboradores (30), se observó que el 70% de los casos de TIH se presentaron luego de la exposición de heparina no fraccionada, mientras que el restante, a heparina de bajo peso molecular (30). Una revisión Cochrane, que tenía como objetivo comparar la incidencia de TIH y tromboembolismo venoso como complicación en individuos expuestos a estos dos agentes posterior a cirugía, evidenció que, con una muestra de 1398 individuos, existió una reducción significativa del riesgo con

el uso de heparina de bajo peso molecular en comparación a la no fraccionada (RR 0,23; IC del 95%, 0,07 a 0,73) (32). El número necesario por tratar para obtener un desenlace deseado adicional fue de 59, y el riesgo de TIH fue mucho menor en aquellos que fueron sometidos a cirugías menores (RR 0,22; IC del 95% 0,06 a 0,84). No se reportaron muertes ni amputaciones por complicaciones vasculares mayores. Lo anterior, aunque derivó de evidencia de baja calidad, permitió concluir que la heparina de bajo peso molecular podría inducir, en menor medida, TIH en comparación a la heparina no fraccionada (32).

Covid-19, vacunación y trombocitopenia inducida por heparina

Hoy por hoy con la dinámica de la pandemia de covid-19, se ha discutido vigorosamente el tema de las complicaciones autoinmunes y hematológicas derivadas del tratamiento o de la vacunación para el control de esta enfermedad. Al respecto, se ha encontrado que la incidencia global de TIH en pacientes con covid-19 tratados con derivados heparínicos es de aproximadamente 0,8% (IC del 95%, 0,2% a 3,2%), y que es mayor en aquellos tratados con régimen terapéutico (1,2%; IC del 95%, 0,3% a 3,9%) vs. profiláctico (0,1%; IC del 95%, 0,0% a 0,4%) (33). Esta incidencia es mayor en pacientes críticamente enfermos (2,2%; IC del 95%, 0,6% a 8,3%). En conclusión, se determinó que la incidencia de TIH era similar en pacientes con covid-19 y no infectados con covid-19 (33).

Sobre la vacunación y los antecedentes de TIH, Faruqi y colaboradores (34) realizaron un seguimiento a 20 pacientes con antecedentes confirmados de este trastorno

inmunomediado y que recibieron la vacuna de AstraZeneca, y observaron que ninguno reportó signos o síntomas de trombocitopenia ni trombosis (34). Sin embargo, un estudio realizado en modelos murinos con análisis proteómico (35) encontró una segunda vía que podría causar TIH en pacientes vacunados con el prototipo de vacuna de AstraZeneca, por la interacción de proteínas T-REx HEK293 que contiene el ácido etilendiaminotetraacético de la vacuna. Se evidenció que, al administrar la vacuna, se forman complejos vacuna-factor 4 plaquetario, y esto genera una respuesta proinflamatoria a expensas de células B con producción de anticuerpos aFP4, responsables en gran medida del TIH (35). Dentro de lo reportado en la literatura, los eventos tromboembólicos derivados de la administración de vacunas contra la covid-19 en su mayoría son categorizados como atípicos y asociados a un gran número de variables (36). Por lo tanto, aunque no se puede afirmar con certeza que esta sea una de esas razones, no se puede descartar aún que no sea un potencial factor de riesgo (37). En este orden de ideas, es necesario realizar un registro multicéntrico internacional que permita conocer con mayor profundidad otras variables relacionadas a la incidencia, fisiopatología, manejo, desenlace y pronóstico de la TIH, te-

niendo en cuenta que gran parte de la evidencia se limita a informes de casos y series de casos (38), y estos provienen, en su mayoría, de países del primer mundo, aunque se desconoce el panorama en países desarrollados, donde existen dificultades sobre los factores por considerar para la elección del agente terapéutico, tales como costos, disponibilidad de equipos altamente capacitados, infraestructura, equipos, entre otros. Falta conocer, además, el rendimiento de las escalas para diagnóstico en grandes muestras, y a medida que se han ido reevaluando, ha sido necesario modificarlos.

Conclusiones

La anticoagulación de la trombocitopenia inducida por heparina debe definirse en función de aspectos relacionados al uso de los fármacos, factores de riesgo del paciente y experiencia del clínico. Parece ser que, al sopesar riesgo-beneficio y los estimados de efectividad-seguridad entre los anticoagulantes orales y los agentes específicos, los anticoagulantes orales serían más seguros y eficaces. No obstante, la evidencia es todavía bastante limitada. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(1):141-52
2. Carré J, Jourdi G, Gendron N, et al. Recent advances in anticoagulant treatment of immune thrombosis: a focus on direct oral anticoagulants in heparin-induced thrombocytopenia and anti-phospholipid syndrome. *Int J Mol Sci* 2021;23(1):93
3. Pishko AM, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiovascular surgery. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021;2021(1):536-44
4. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest* 2012;141(Suppl 2):e495S-e530S
5. Nilius H, Kaufmann J, Cuker A, Nagler M. Comparative effectiveness and safety of anticoagulants for the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2021;96(7):805-15
6. Guy S, Kitchen S, Hopkins B, et al. Laboratory methods for monitoring argatroban in heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2021; Nov 9
7. Tucker M, Padarti A. Thrombocytopenia due to direct oral anticoagulation and low-molecular-weight heparin. *Cureus* 2021;13(10):e18757
8. Marcucci R, Berteotti M, Gori AM, et al. Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET). *Blood Transfus* 2021;19(1):14-23
9. Pishko AM, Fardin S, Lefler DS, et al. Prospective comparison of the HEP score and 4Ts score for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22):3155-62
10. Powell BD, Lin FC, Beach KF, et al. Accuracy of a modified 4Ts score in predicting heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients: A pilot study. *J Crit Care* 2022;67:88-94
11. Crowther M, Cook D, Guyatt G, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill: interpreting the 4Ts test in a randomized trial. *J Crit Care* 2014;29(3):470.e7-15
12. Tran PN, Tran MH. Emerging role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24(2):201-9.
13. Barlow A, Barlow B, Reinaker T, Harris J. Potential role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2019;39(8):837-53
14. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2015;49(6):735-9
15. Cirbus K, Simone P, Austin Szwak J. Rivaroxaban and apixaban for the treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharm Ther* 2021; Oct 26
16. Carré J, Guérineau H, Le Beller C, et al. Direct oral anticoagulants as successful treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a parisian retrospective case series. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:713649
17. Farasatinasab M, Zarei B, Moghtadaei M, et al. Rivaroxaban as an alternative agent for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol* 2020;60(10):1362-6
18. Davis KA, Davis DO. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2017;99(4):332-5
19. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22):3360-92
20. Smith R, Bullard Z. Heparin-induced thrombocytopenia: a management review for nurses. *Crit Care Nurs Q* 2022;45(1):2-7
21. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol* 2021;14(4):335-46

22. Joseph J, Rabbolini D, Enjeti AK, et al. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: a consensus statement from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand HIT Writing Group. *Med J Aust* 2019;210(11):509-16
23. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vascular Medicine* 2020;25(2):160-73
24. Marchetti M, Zermatten MG, Bertaggia Calderara D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a review of new concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(4):683
25. Schindewolf M, Steindl J, Beyer-Westendorf J, et al. Use of fondaparinux off-label or approved anticoagulants for management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(21):2636-48
26. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2(4):678-83
27. Sun Z, Lan X, Li S, et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol* 2017;106(4):476-83
28. Onuoha C, Barton KD, Wong ECC, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion* 2020;60(11):2714-36
29. Dougherty JA, Yarsley RL. Intravenous immune globulin (IVIg) for treatment of autoimmune heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2021;55(2):198-215
30. Aryal MR, Gosain R, Donato A, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020;31(5):287-92
31. Morgan RL, Ashoorion V, Cuker A, et al. Management of heparin-induced thrombocytopenia: systematic reviews and meta-analyses. *Blood Adv* 2020;4(20):5184-93
32. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD007557
33. Uaprasert N, Tangcheewinsirikul N, Rojnuckarin P, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2021;5(21):4521-34
34. Faruqi U, White K, Murray N, et al. The impact of COVID-19 vaccination on patients with a history of heparin induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2022. Jan 14
35. Greinacher A, Selleng K, Palankar R, et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood* 2021;138(22):2256-68
36. Chen PW, Tsai ZY, Chao TH, et al. Addressing vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following COVID-19 vaccination: a mini-review of practical strategies. *Acta Cardiol Sin* 2021;37(4):355-64
37. Arepally GM, Ortel TL. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: what we know and do not know. *Blood* 2021;138(4):293-8
38. Colarossi G, Schnöring H, Trivellas A, et al. Prognostic factors for patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Int J Clin Pharm* 2021;43(3):449-60