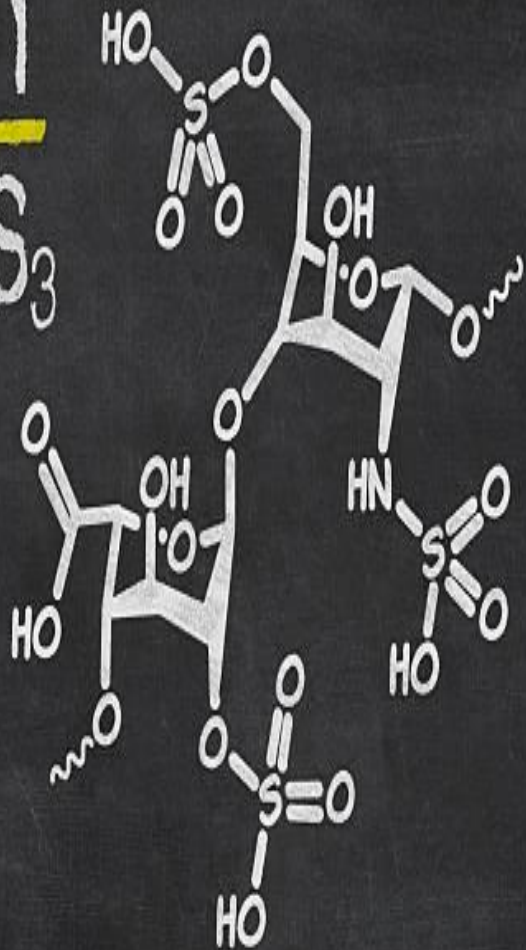


Heparin

$C_{12}H_{19}NO_{20}S_3$



LA HEPARINA: RESISTENCIA Y TROMBOPENIA ASOCIADA

31 de Octubre de 2023

Azucena Pajares, MD, PhD

Coordinadora Área Anestesia y Reanimación

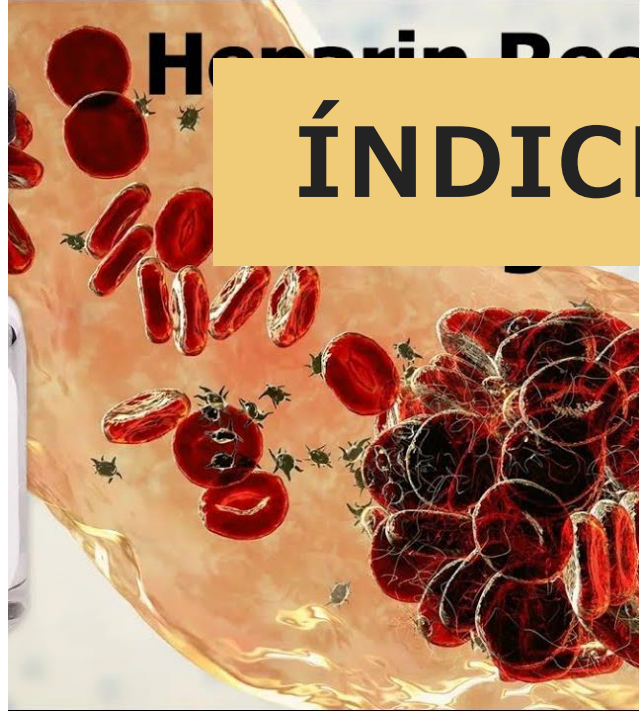
Cardiorácica y Asistencia Circulatoria.

Jefa de Sección. S. Anestesiología y Reanimación.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

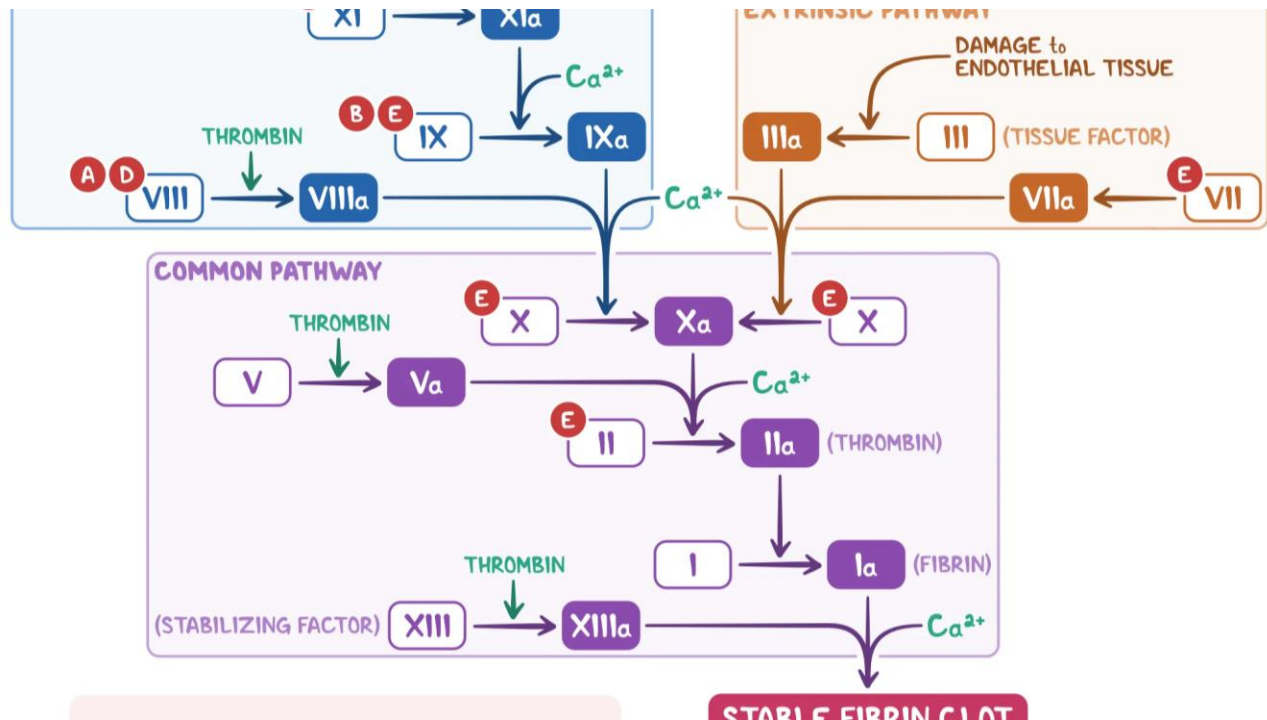


SIN CONFLICTOS DE INTERÉS



ÍNDICE

- Descubrimiento de la heparina
- FARMACODINÁMICA
- FARMACOCINÉTICA
- ¿QUÉ ES LA RESISTENCIA A LA HEPARINA?
- LA TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA



Descubrimiento de la heparina

THE THROMBOPLASTIC ACTION OF CEPHALIN

JAY McLEAN

From the Physiological Laboratory of the Johns Hopkins University

Received for publication, June 15, 1916

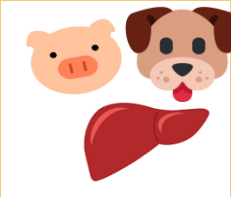
In 1912 Howell (1) reported the results of a study of the thromboplastic action of the tissues in which he showed that the active substance is a phosphatid having the general properties of cephalin. The



1906. Universidad Johns Hopkins Medical School, Baltimore, Maryland (EE. UU.)



Laboratorio
Dr. Howell



Jay McLean
1916
estudiante medicina

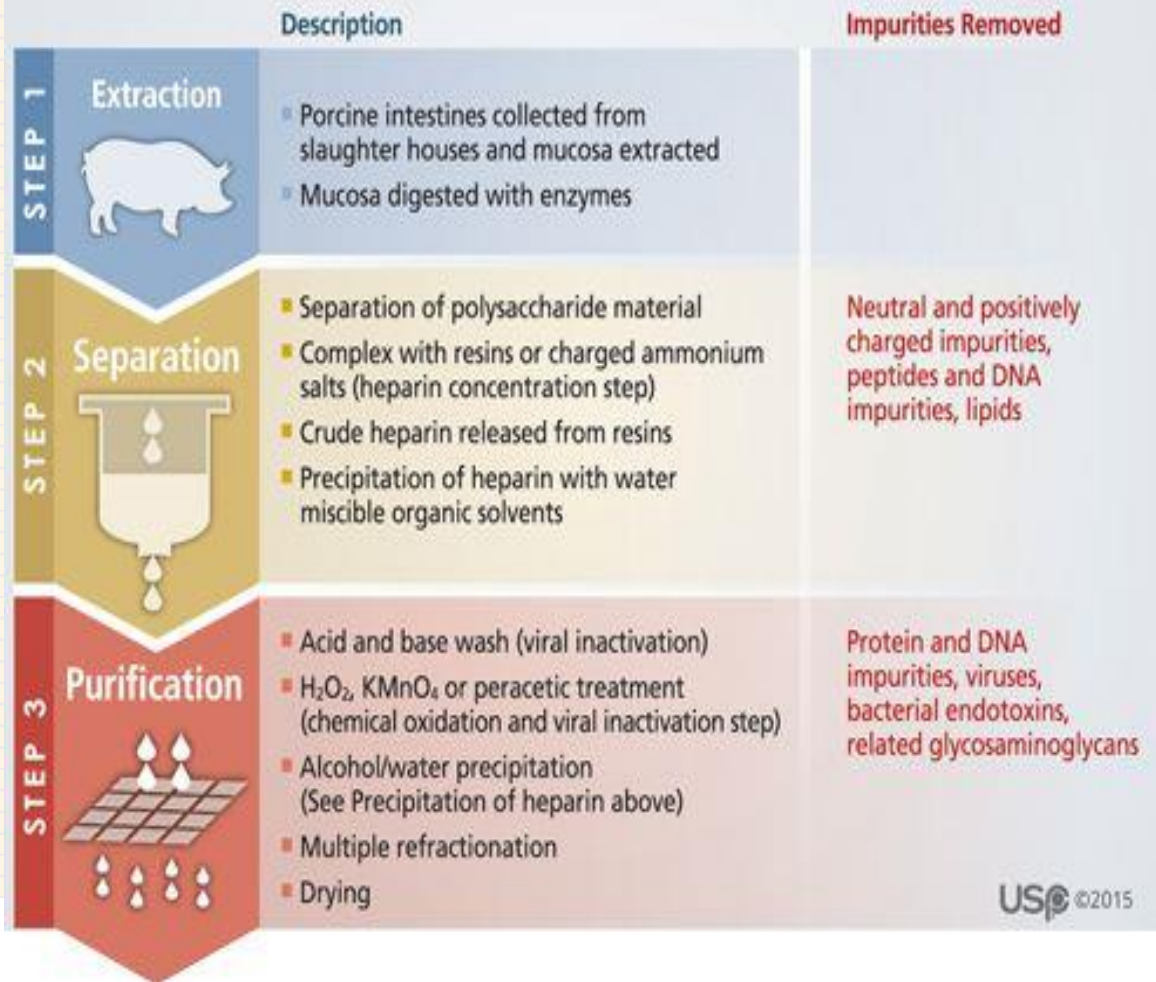
Emmett Holt Jr
1918
Estudiante
medicina



heparina

Descubrimiento de la heparina

Heparin Manufacturing Process



1930→ Inicio de su uso como fármaco.

1940→El uso generalizado como anticoagulante.

Descubrimiento de la heparina

La heparina y su producción



ORIGEN



100% porcino

Se extrae del **intestino del cerdo** en cuya mucosa es sintetizada por unos glóbulos blancos llamados **mastocitos**.

La heparina es un **anticoagulante** natural utilizado para evitar la formación de trombos o para mantener la sangre líquida dentro de los tubos de ensayo.



1 unidad

=



1 ml

Se mide en unidades Howell y **con una unidad se puede mantener en estado líquido un ml de sangre de gato** durante 24 horas a 0°C



100 millones de unidades

=



2.000 cerdos

Para cubrir la demanda mundial:

1.000 millones cerdos/año



2/3

Cerdos existentes:
1.500 millones

de los cerdos en el mundo se utilizan para la producción de heparina

EFEECTO



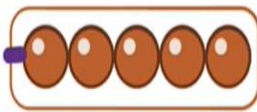
Plaquetas

Las responsables de la coagulación sanguínea son las plaquetas. La heparina actúa sobre la **trombina de estas** evitando así la formación del coágulo.

Fármaco anticoagulante más utilizado

HEPARIN

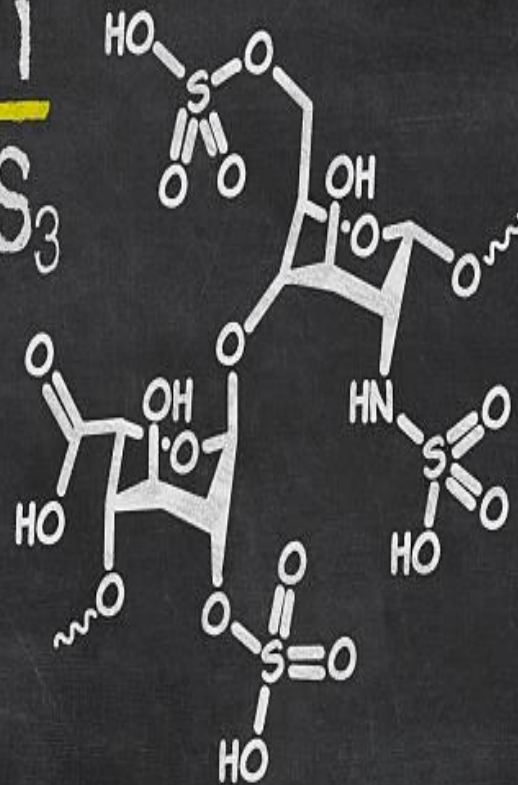
GLYCOSAMINOGLYCANS



PENTASACCHARIDE CHAIN

Heparin

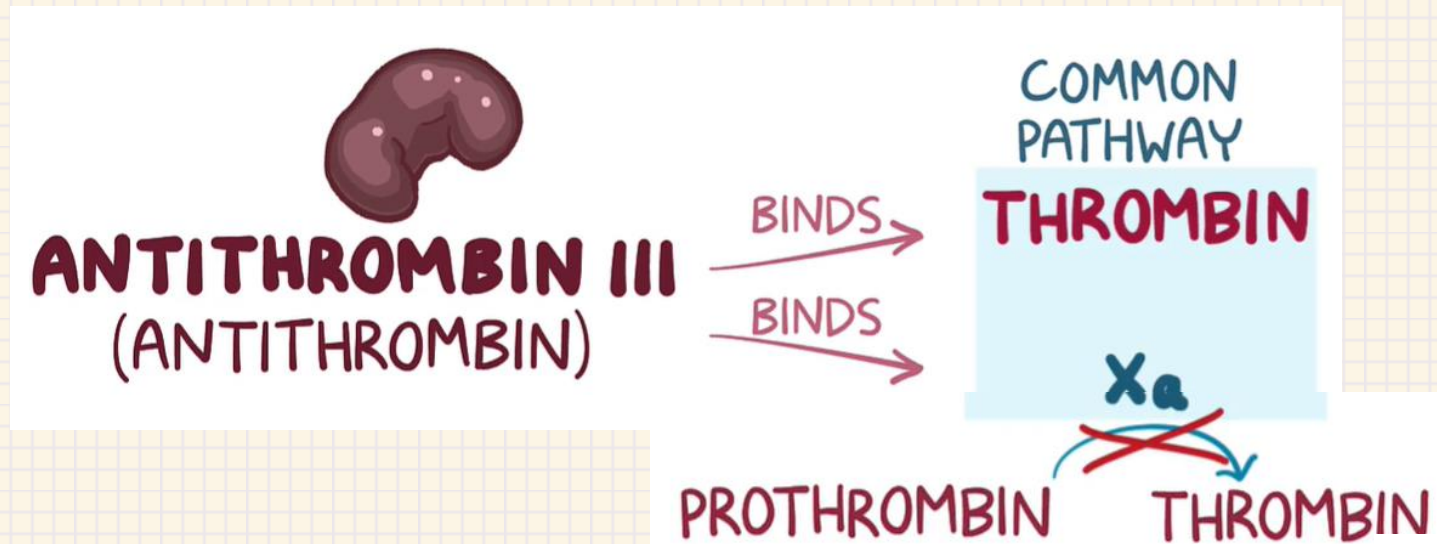
$C_{12}H_{19}NO_{20}S_3$



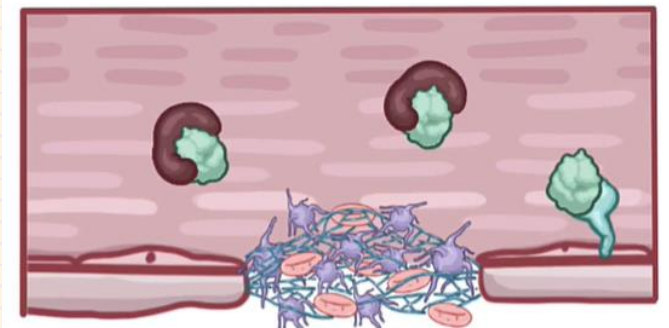
FARMACODINÁMICA

FARMACODINÁMICA

Los efectos de la **heparina** se producen al actuar como **cofactor de la antitrombina III**.



ANTITHROMBIN ———| VII, IX, XI, XII



FARMACODINÁMICA

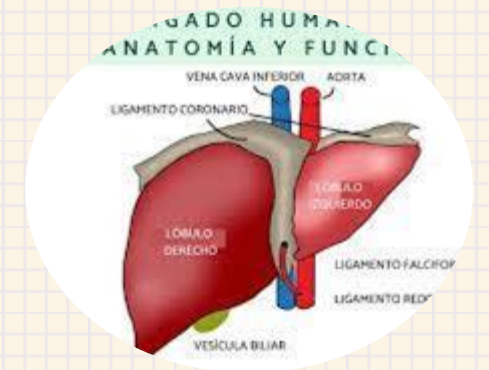
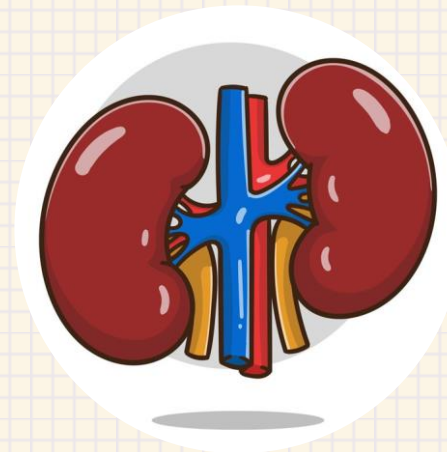


Tiene un efecto pico de 1 min tras inyección seguida de una redistribución de 10 min.

Su VM aumenta con respecto a la dosis administrada.

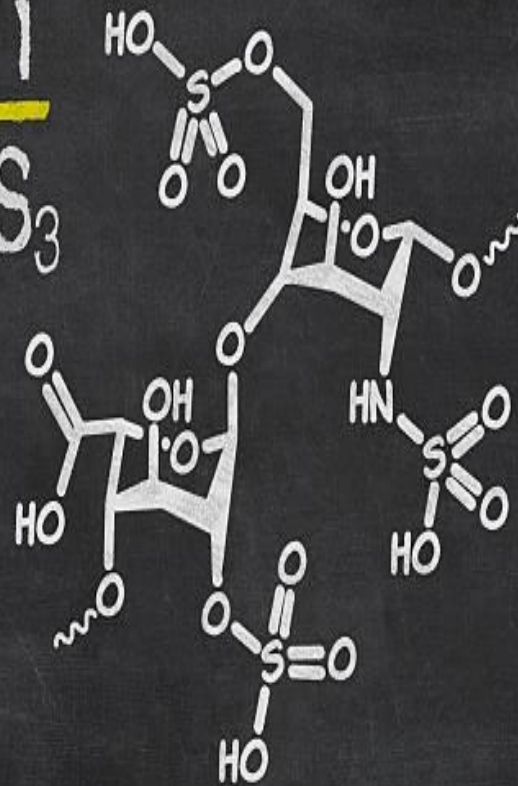
Metabolismo: Sta. Retículo-endotelial e hígado.

Eliminación: un 50% sin cambios



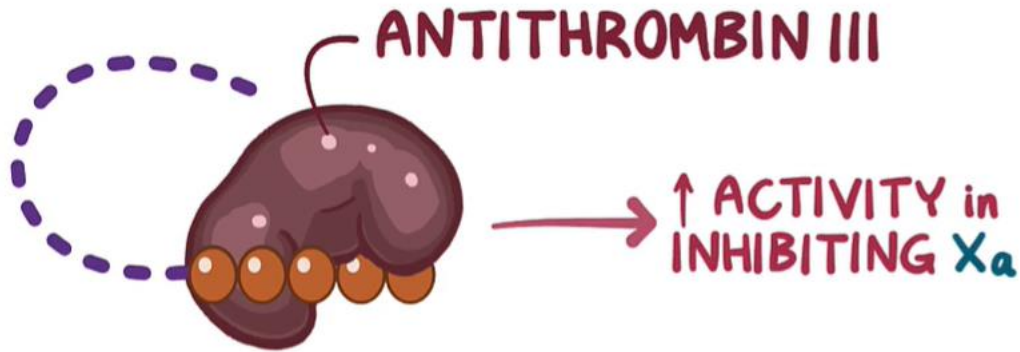
Heparin

$C_{12}H_{19}NO_{20}S_3$

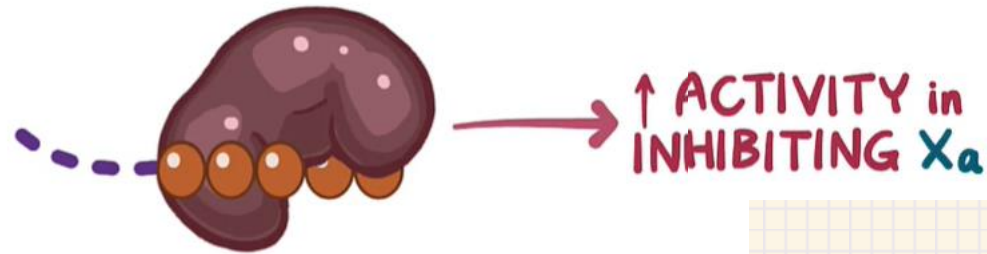


FARMACOCINÉTICA

HMWH



LMWH



La administración de heparina **acelera 1000 veces la acción de la antitrombina III.**

La heparina se une con la antitrombina III provocándole un cambio conformacional, con lo que la enzima expone su parte activa y pueda interactuar más rápido con los factores de la coagulación.

Una vez que la antitrombina actúa sobre los factores de la coagulación es liberada la molécula de heparina que está lista para actuar con otra antitrombina

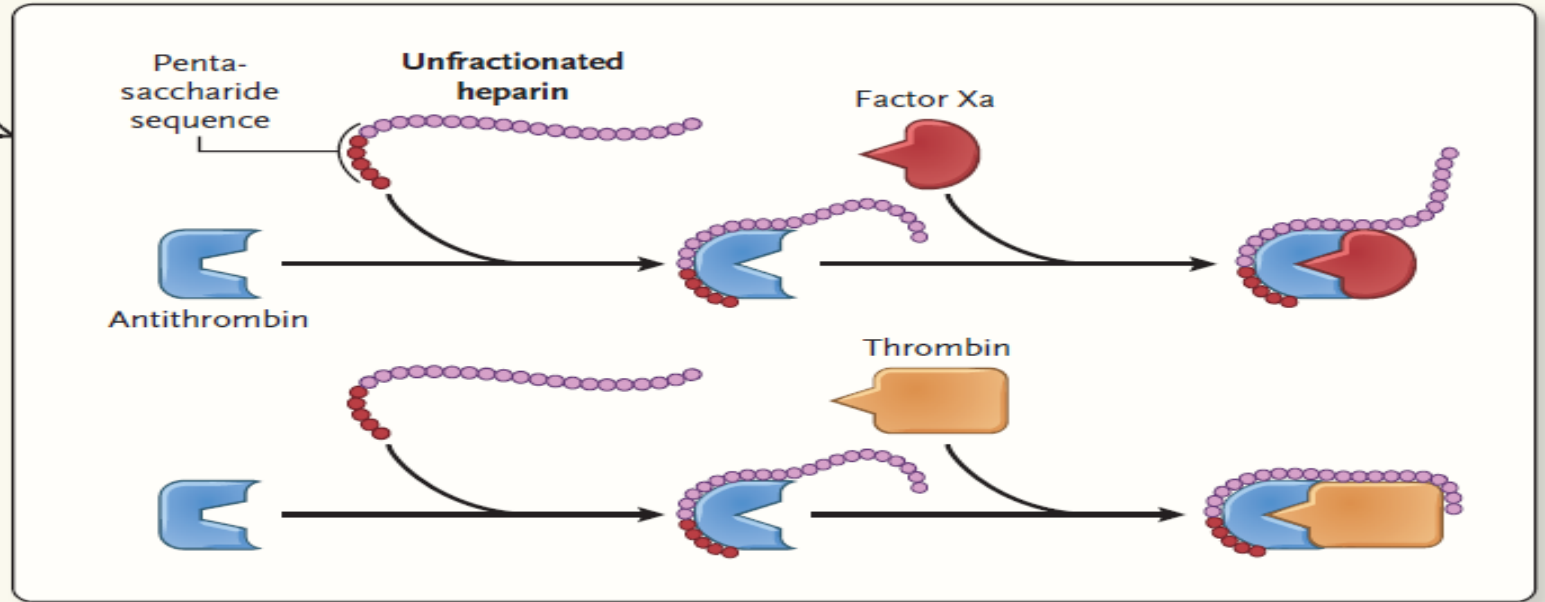
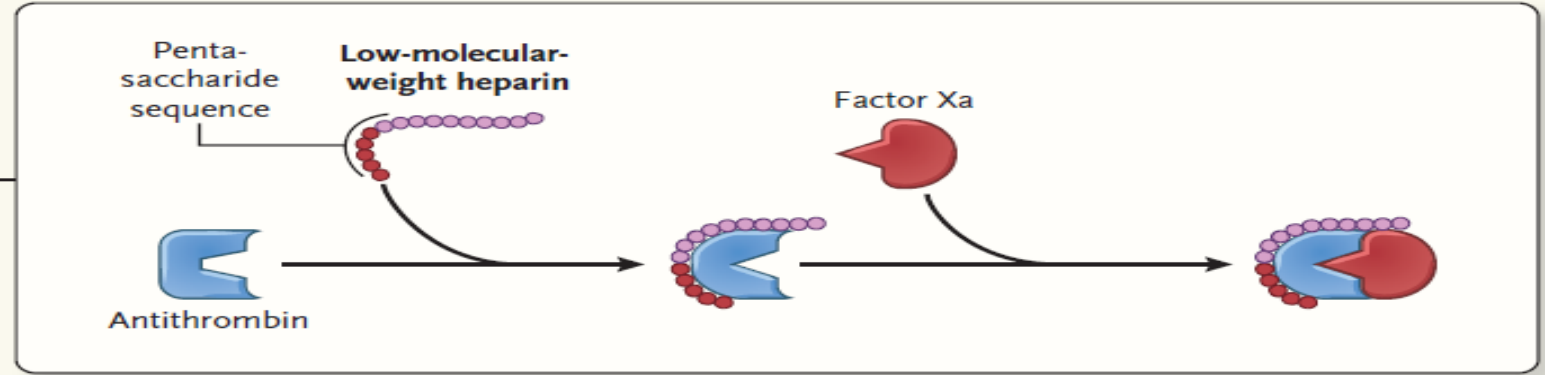
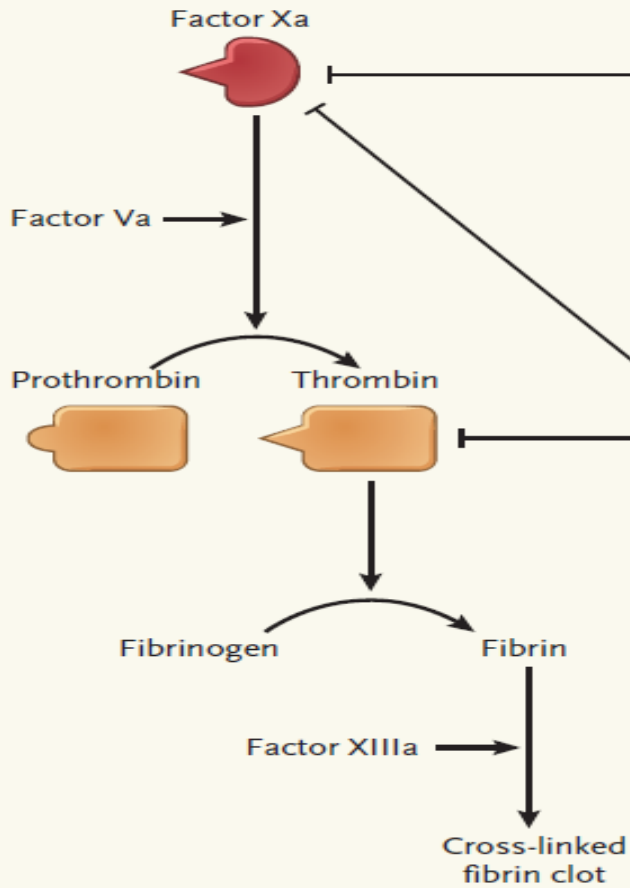
FARMACOCINÉTICA

En ausencia de ATIII,
la heparina es **inefectiva**
como anticoagulante



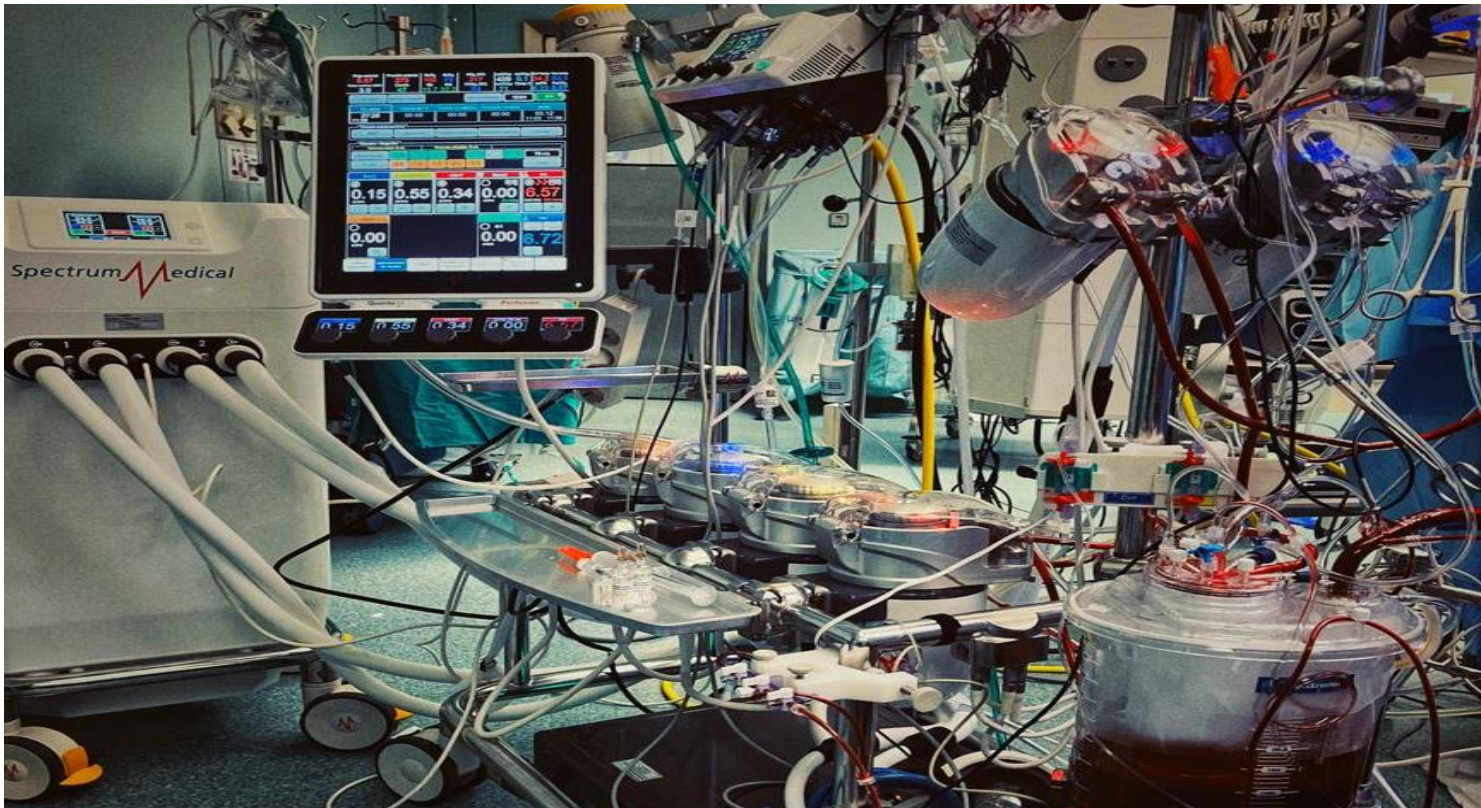
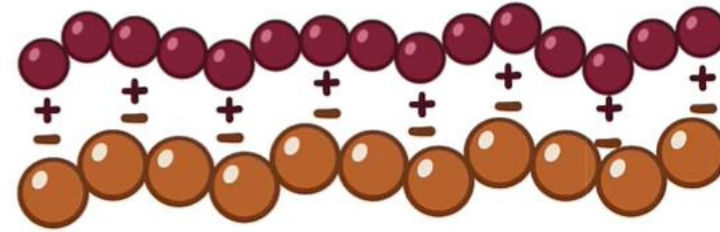
LUGARES DIANA DE LA ACTIVIDAD DE LA HEPARINA

Common Coagulation Pathway

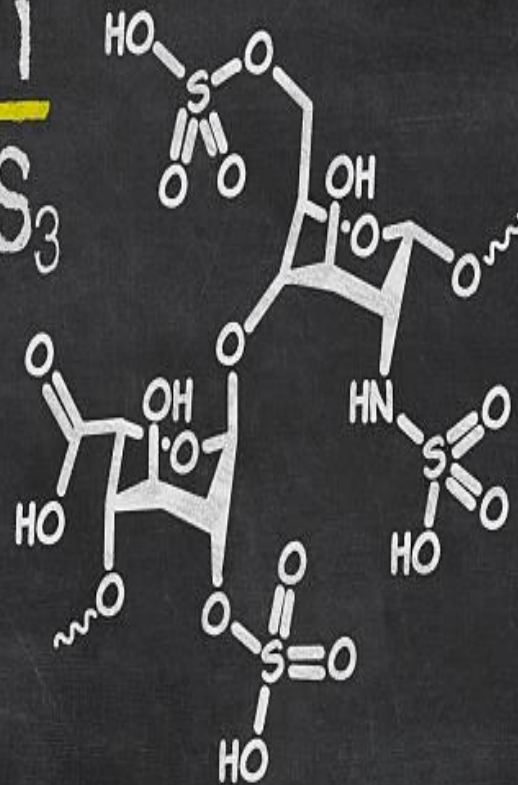
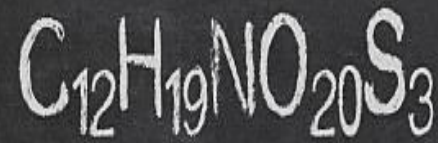


HEPARINA → PROTAMINA

↪ REVERSAL AGENT:
PROTAMINE SULFATE

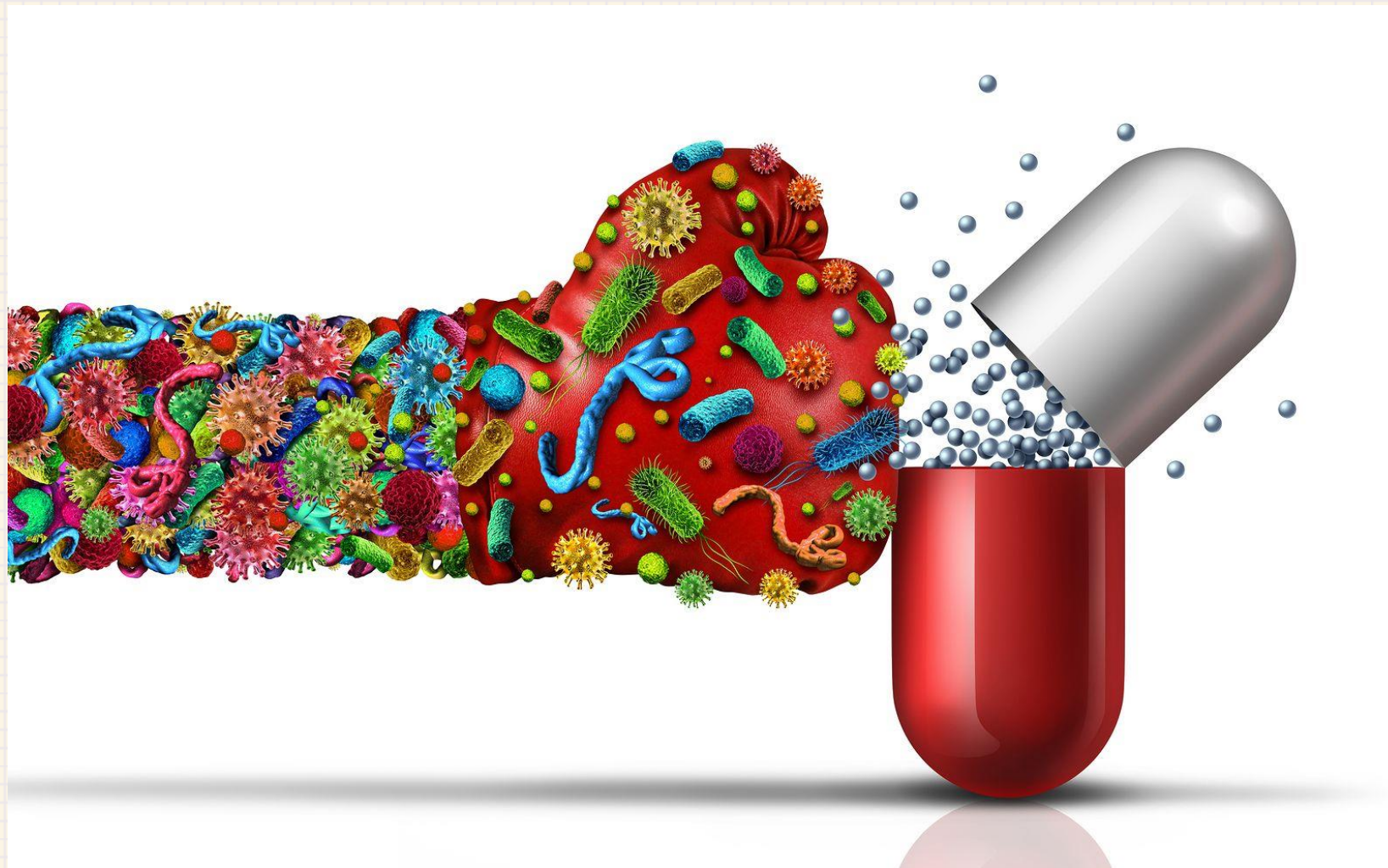


Heparin



**¿QUÉ ES LA
RESISTENCIA A LA
HEPARINA?**

RESISTENCIA A LA HEPARINA



DEFINICIONES DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

35.000 UI
heparina /día



500 UI heparina/kg → 400-~~ACT~~

IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA

Test de laboratorio (funcionales):

TCA : **vía intrínseca**

sangre total

point of care

rango de sensibilidad

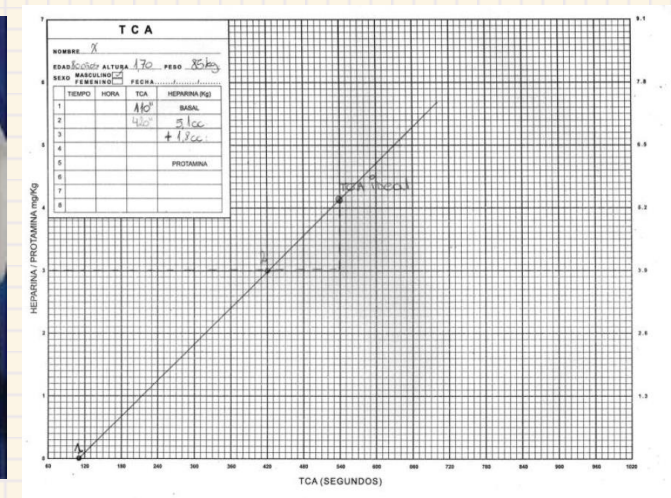
lineal

N: 90-130 s

- Ac Antifosfolípido
- Hipotermia en CEC
- hemodilucion



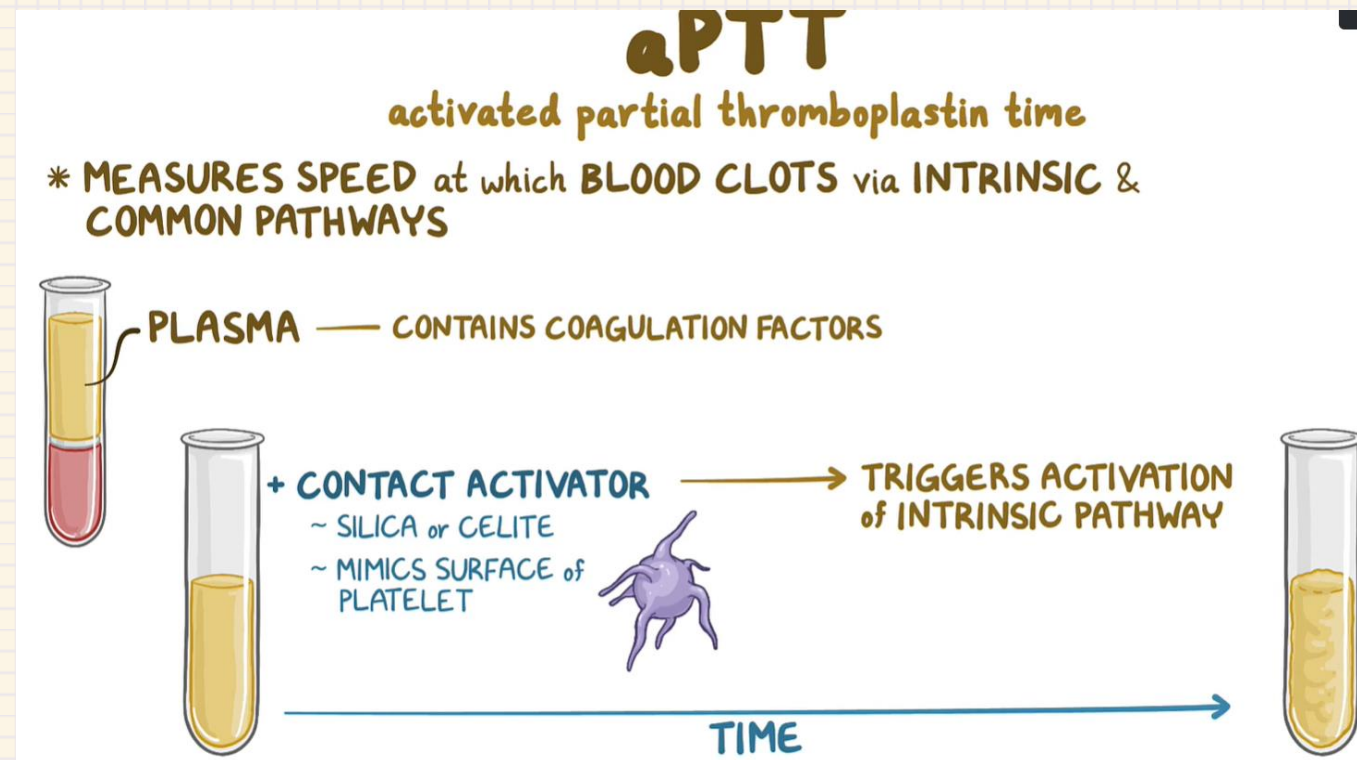
TCA



Independiente del efecto de la
heparina

IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA

Test de laboratorio (funcionales) →



IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA

aPTT

NORMAL

30 - 40 sec.

1.5-2.5x

HEPARIN

50 - 90 sec.

IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA



ANTICOAGULACION OK

IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA

Test de Laboratorio (cromogénico):

Anti-factor Xa:

TTPa son inexactos o engañosos:

deficiencia de factores congénitos o adquiridos,
coagulopatía intravascular diseminada
anticuerpos antifosfolípidos

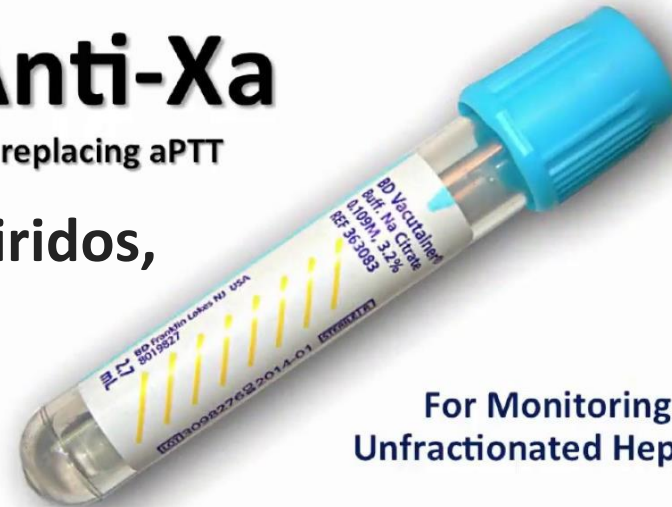
VALOR: $\leq 0,4$

ANTICOAGULACION OK:

0,8-1,2 UI/mL

Anti-Xa

replacing aPTT



For Monitoring
Unfractionated Heparin

IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA



Datos de laboratorio



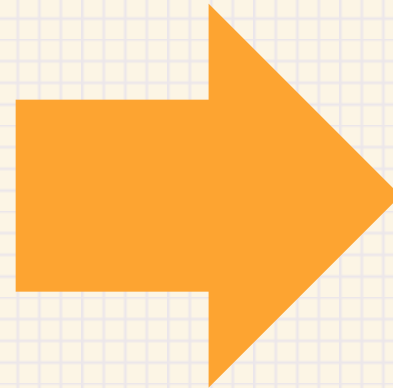
Datos clínicos

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

Factores específicos del paciente

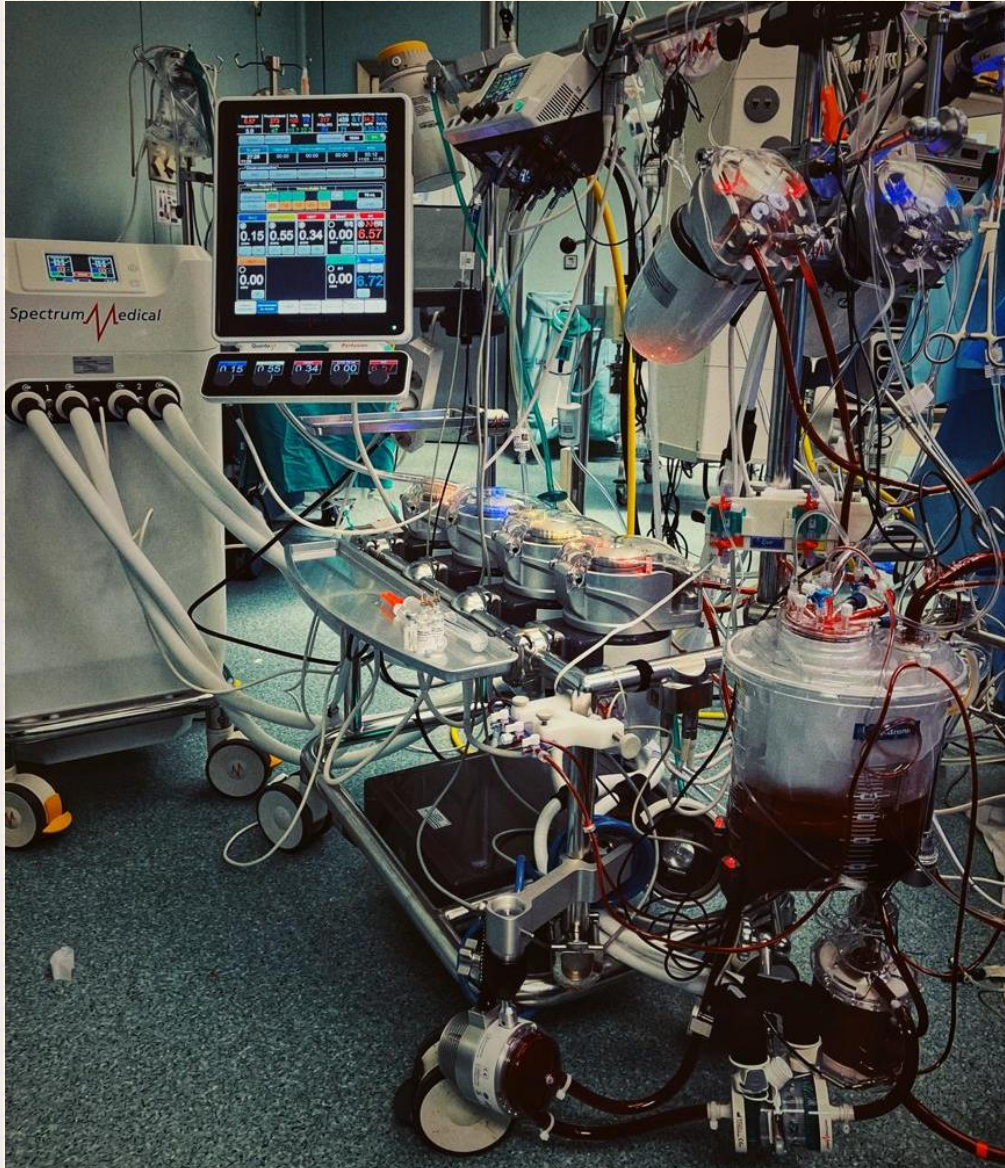
DÉFICIT DE ANTITROMBINA III

Liver disease, sepsis,
disseminated intravascular coagulation,
asparaginase use acute leukemia
extracorporeal circuits in
CP bypass or ECMO



AT III

N >80%



CEC

**DEFICIT CONFIRMADO DE AT:
peso corporal (Kg) x (100 – actividad AT
(basal) x 0,8= UNIDADES A ADMINISTRAR**

**EN CEC: DESCONOCEMOS ACTIVIDAD DE AT
SÍ ACT <400 s tras hep**



adm dosis supl. en reservorio



**500 a 1.000 UI de AT en CEC con valoración
de la respuesta del ACT.**

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

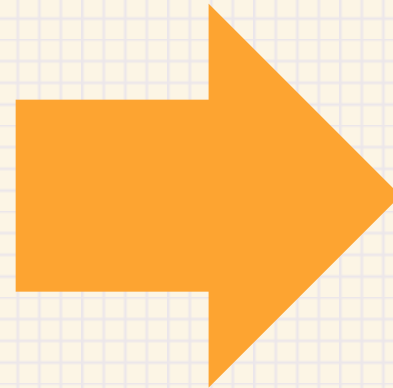
Propiedades de la heparina

UNIÓN NO ESPECIFICA

A MÚLTIPLES MOLÉCULAS:

Biologic Molecules that Bind Heparin.

Coagulation factors: antithrombin, factor VIII, factor Xa, fibrinogen, tissue-factor pathway inhibitor, von Willebrand factor
Cell-adhesion proteins: integrins, L-selectin, P-selectin
Chemokines: interleukin-8, platelet factor 4, tumor necrosis factor- α
Extracellular matrix proteins: collagen, fibrinogen, laminin
Glycoproteins: histidine-rich glycoprotein
Lipoproteins: apolipoprotein E, lipoprotein lipase
Microbial proteins
Nuclear proteins: histones, transcription factors
Viral proteins



HBPM

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

Elevación factores de la coagulación



Factor VIII y fibrinógeno, f von Willebrand , Ac antifosfolípidos , lesion endotelial

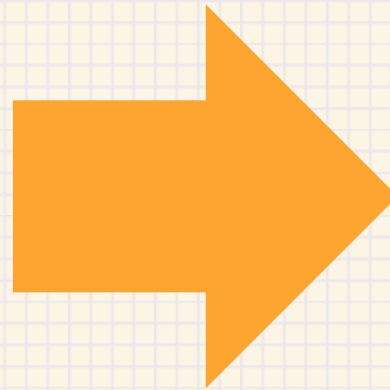
COVID-19

Estados inflamatorios:

Cirugía

ECMO...

↓ aPTT

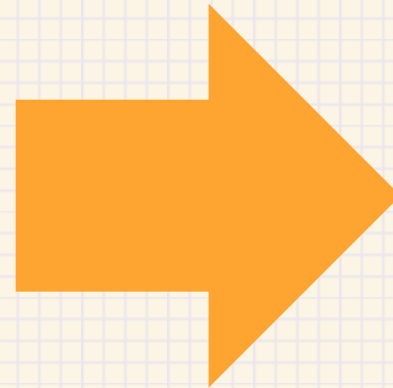


Realizar anti Xa

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

ANDEXANET ALFA

revierte los efectos
anticoagulantes de los
inhibidores directos del factor
Xa

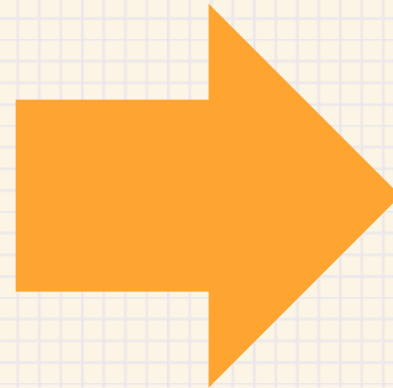


???????

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

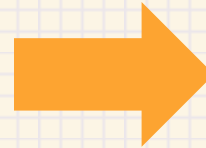
Interacción plaquetas

Unión transitoria a la plaqueta libera factor 4 plaquetar
Puede ser un trigger para formar Ac antiF4 plaquetar y desencadenar HIT



ANTICOAGULANTES
DIRECTOS

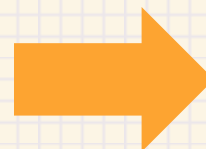
RECOMENDACIÓN ACTUAL



A-fXa <0,4 UI/ml

Aumentar la dosis de heparina

RECOMENDACIÓN ACUAL

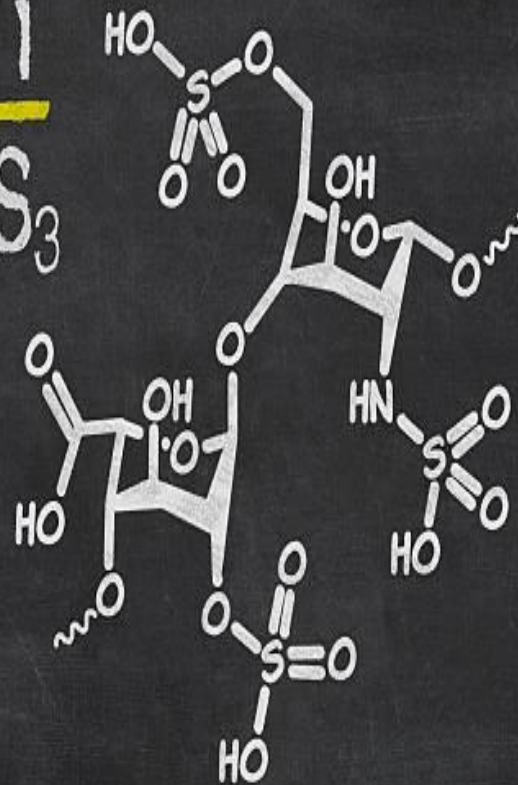
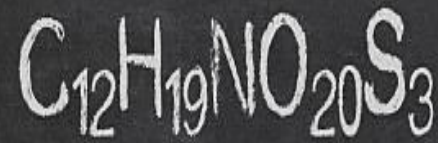


SUPLEMENTAR CON
ANTITROMBINA III ?



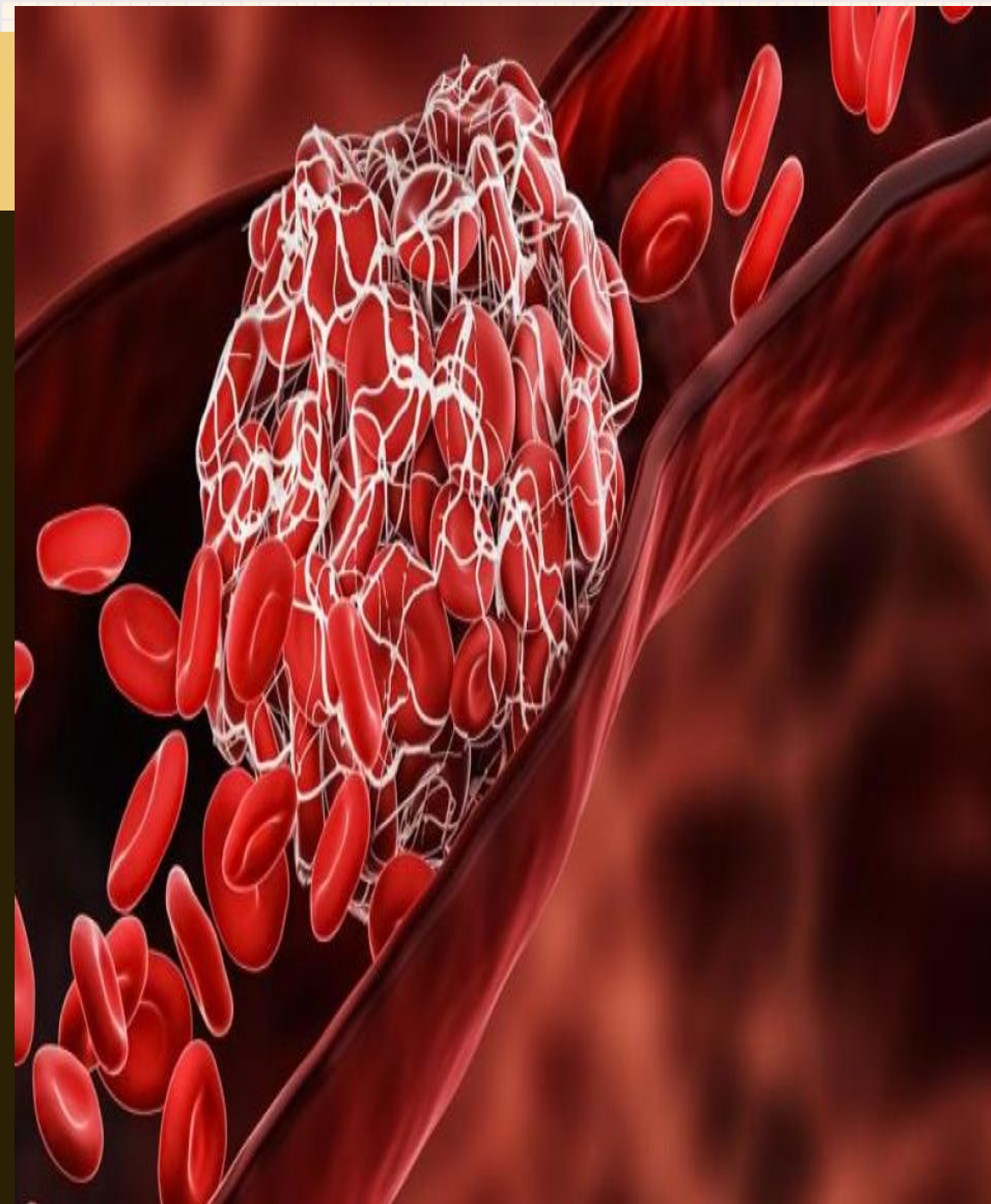
faltan datos que apoyen
la suplementación con antitrombina
fuera de la cirugía cardíaca

Heparin



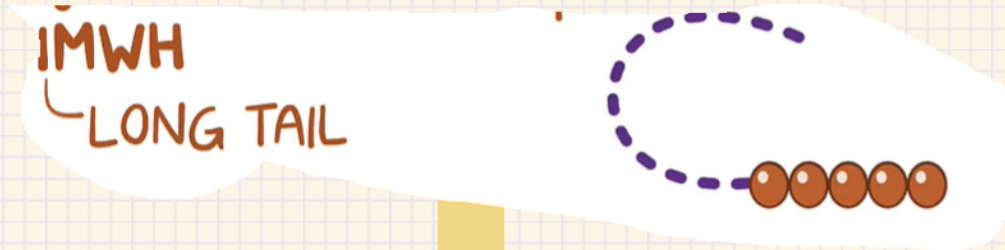
**TROMBOPENIA
ASOCIADA A LA
HEPARINA**

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una **reacción farmacológica de carácter inmune** desencadenada por la unión del Ac Ig G contra el el complejo fPF4-heparina.



PREVALENCIA

HEPARINA no
fraccionada(SÓDICA)



5-10% PACIENTES

HBPM



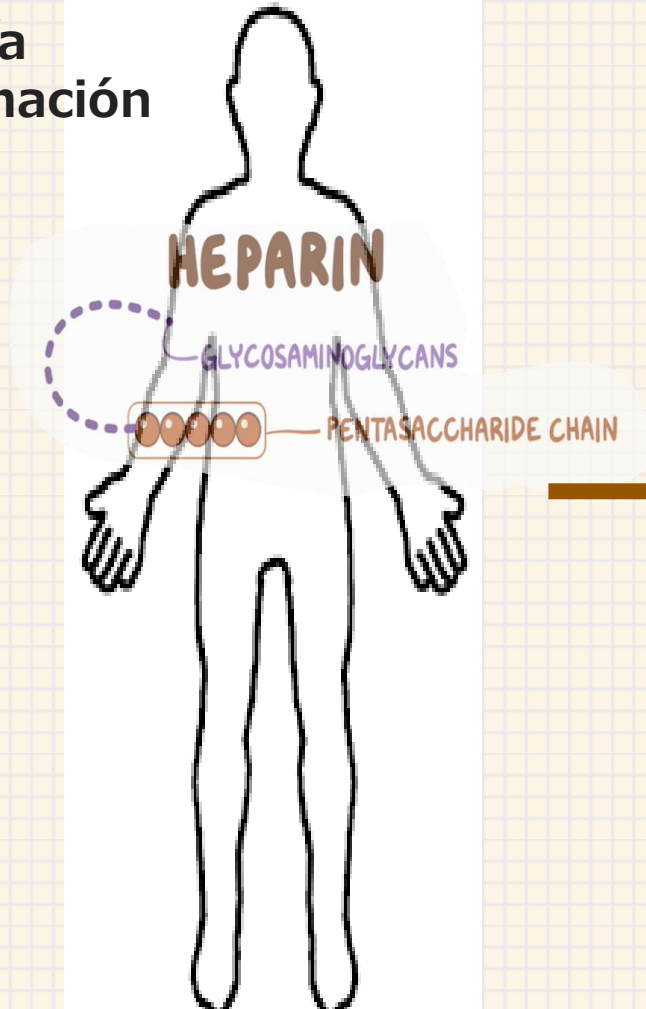
RIESGO MUY BAJO

1/100 pacientes que reciben heparina no fraccionada al menos 5 días desarrollan TIH asociada a trombosis

Sin embargo, hasta un 58% de los pacientes críticos ingresados en un hospital presentan **trombocitopenia NO inducida por heparina**

SECUENCIA CLÍNICA

Cirugía
Inflamación



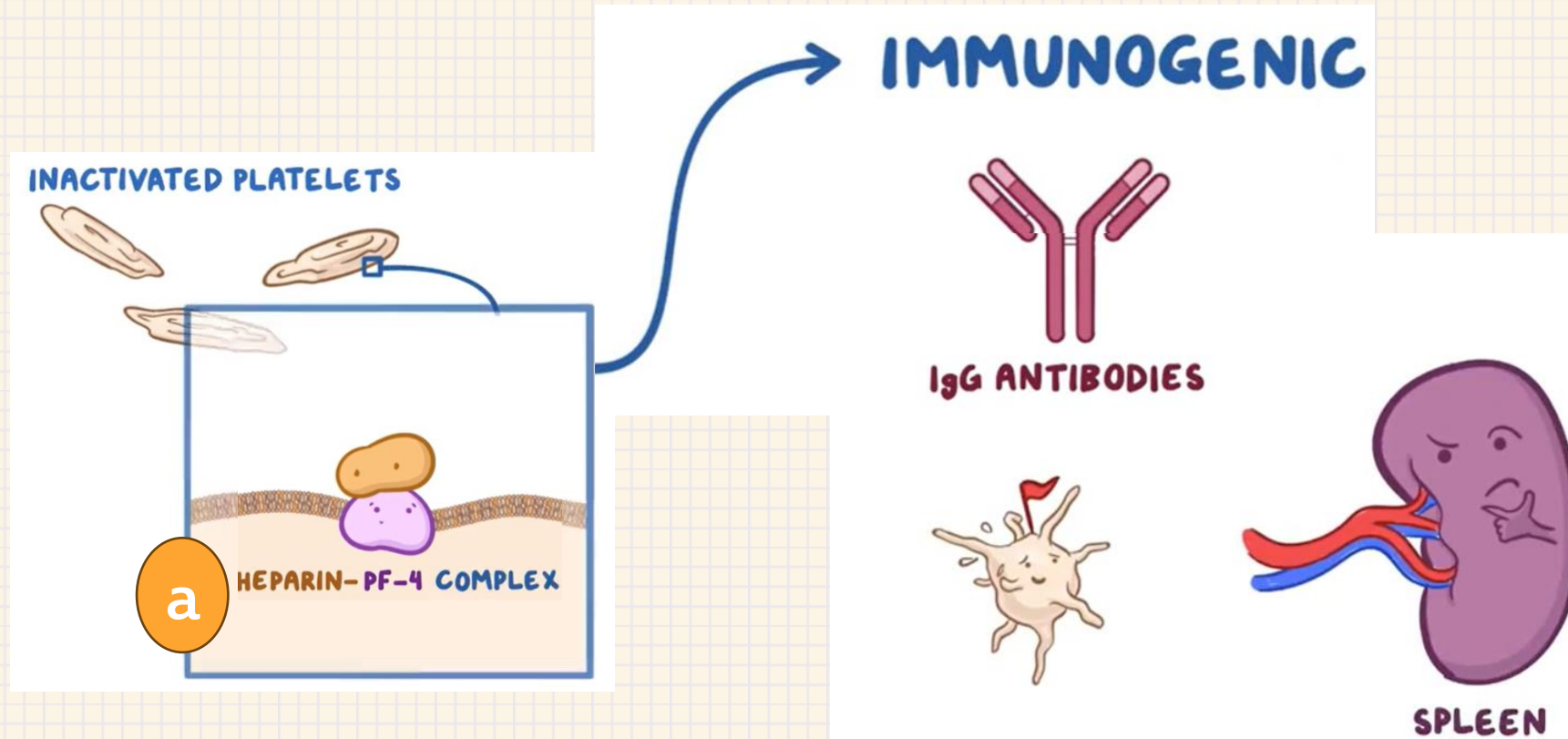
5-10 días

DESCENSO DEL N°
PLAQUETAS

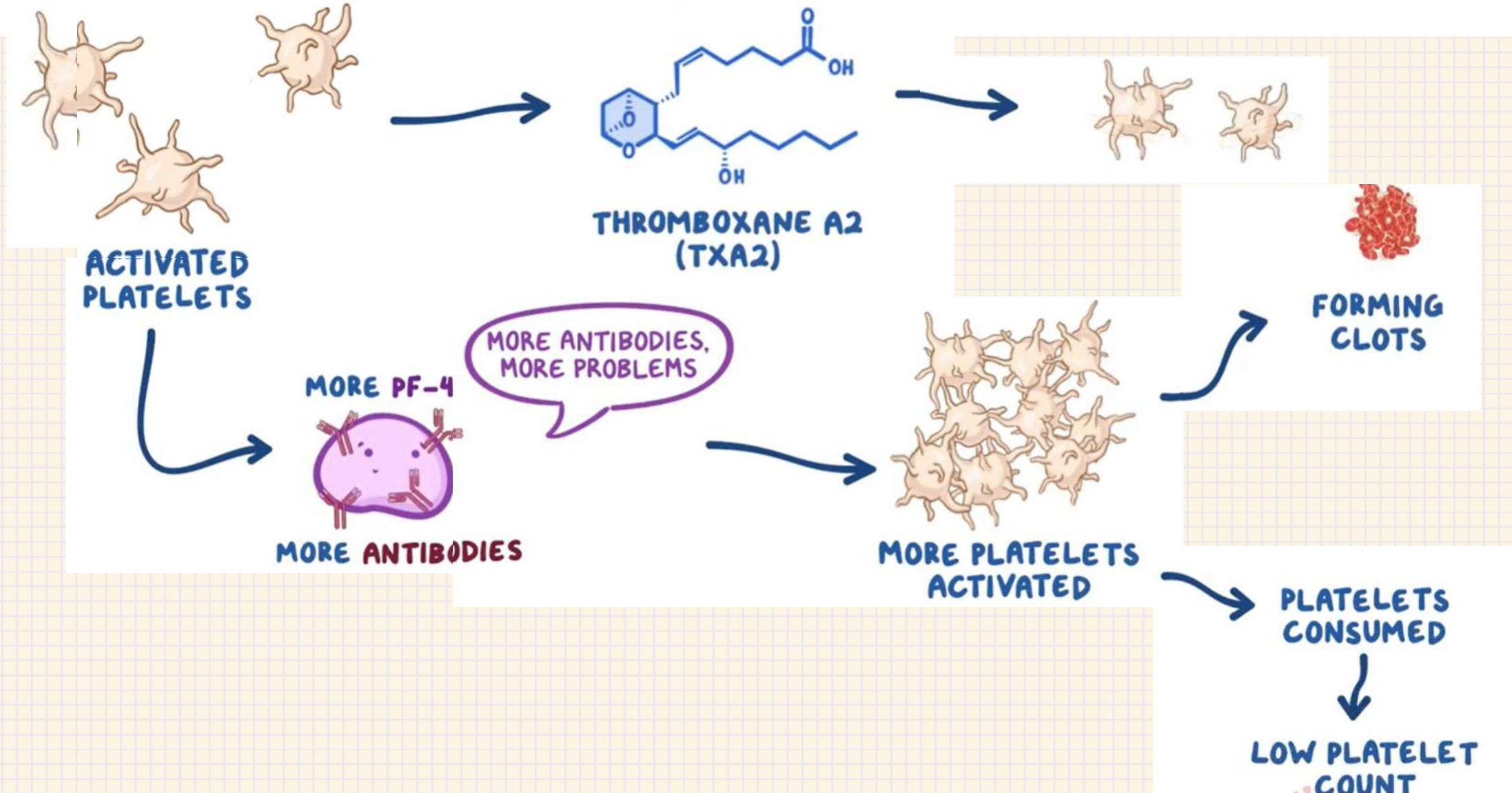


TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

La heparina tiene gran afinidad por el PF4 se encuentra en los gránulos α de las plaquetas y que en determinadas circunstancias se expone en la superficie plaquetar

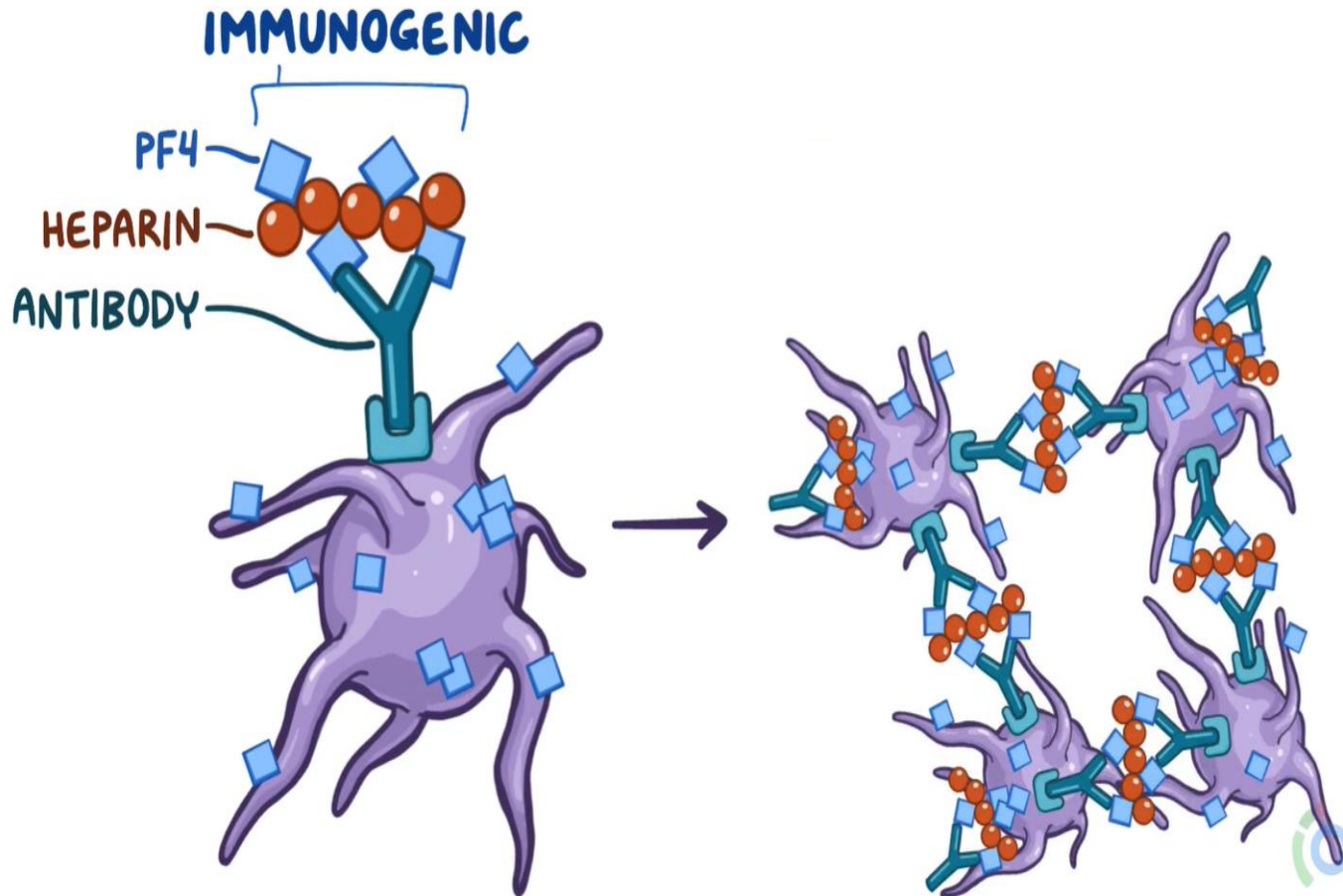
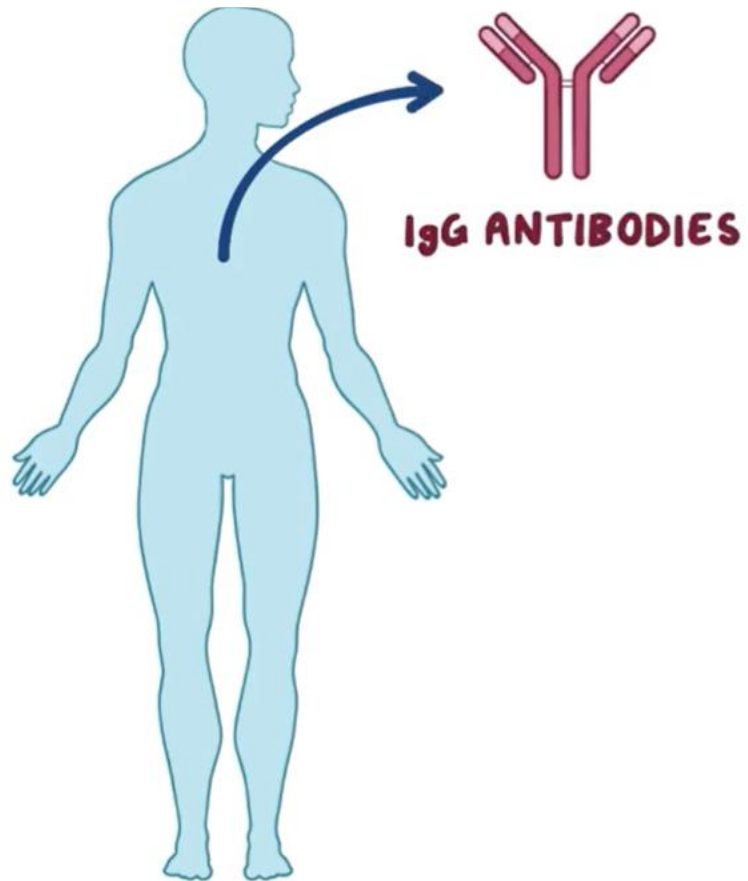


TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA



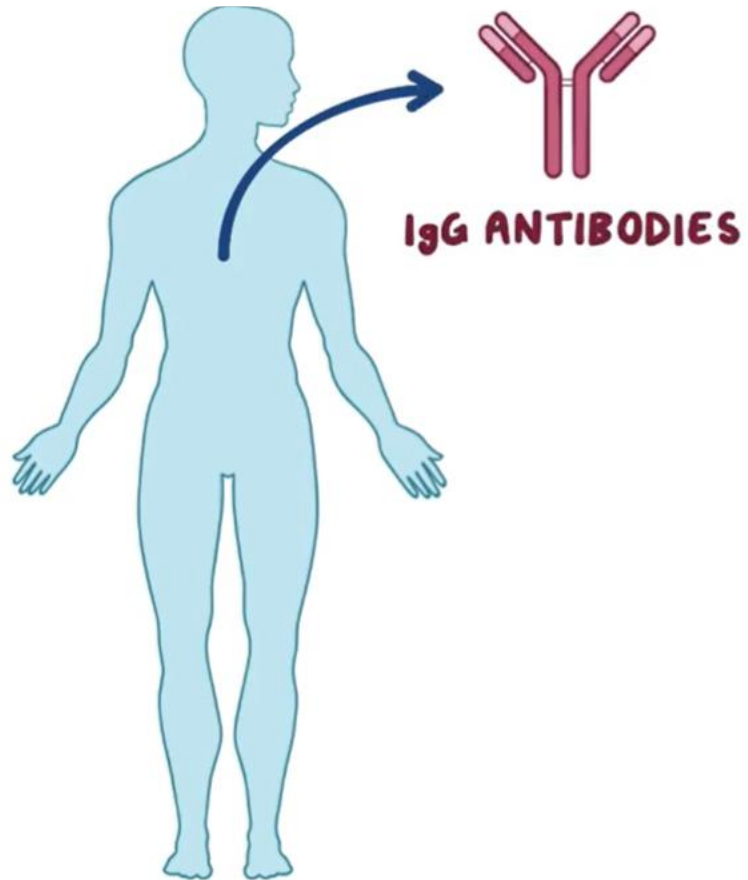
TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

Respuesta inmune

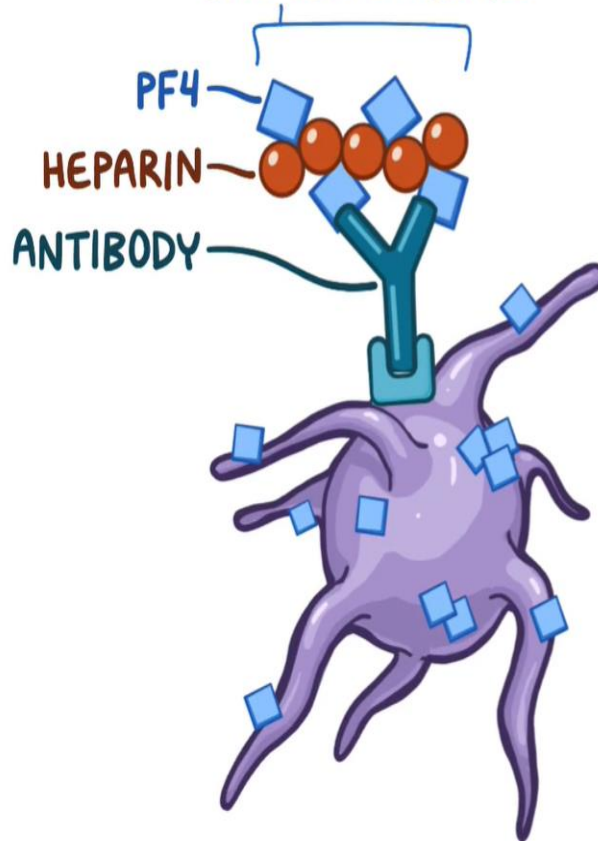


TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

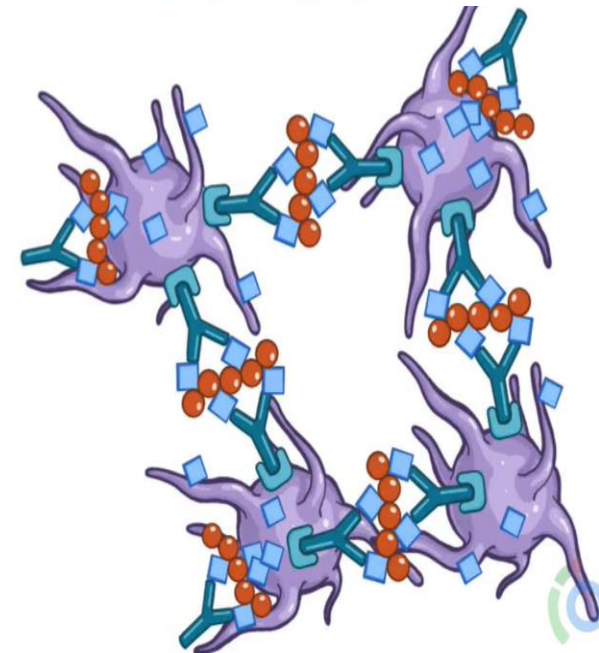
Respuesta inmune



IMMUNOGENIC



FORMING
CLOTS



FISIOPATOLOGIA DE LA HIT

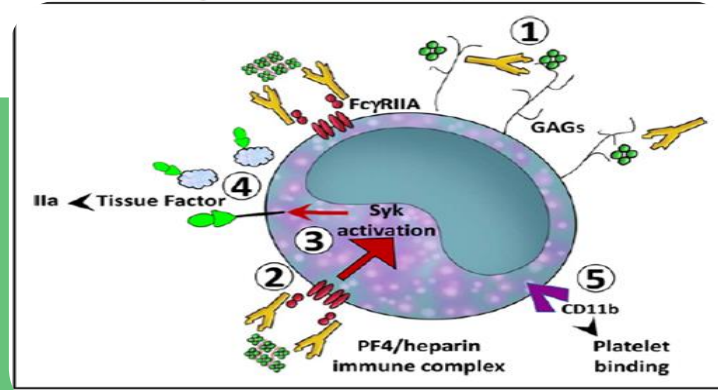
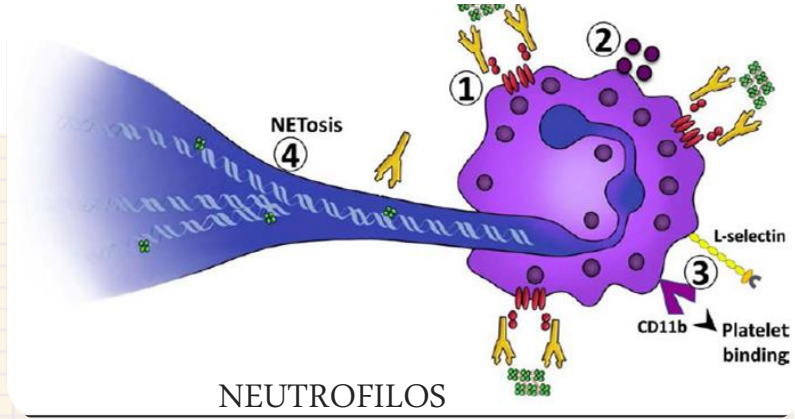


Figure 2. Monocyte contributions to thrombosis.

MONOCITOS
FACTOR TISULAR

ACTIVACION
PLAQUETAR
MICROPARTICULAS

PF4
NEUTRALIZACION
HEPARINA

TROMBOSIS
CON TFO
HEPARINA

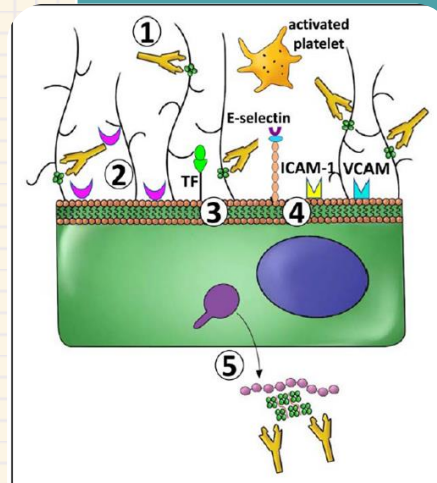
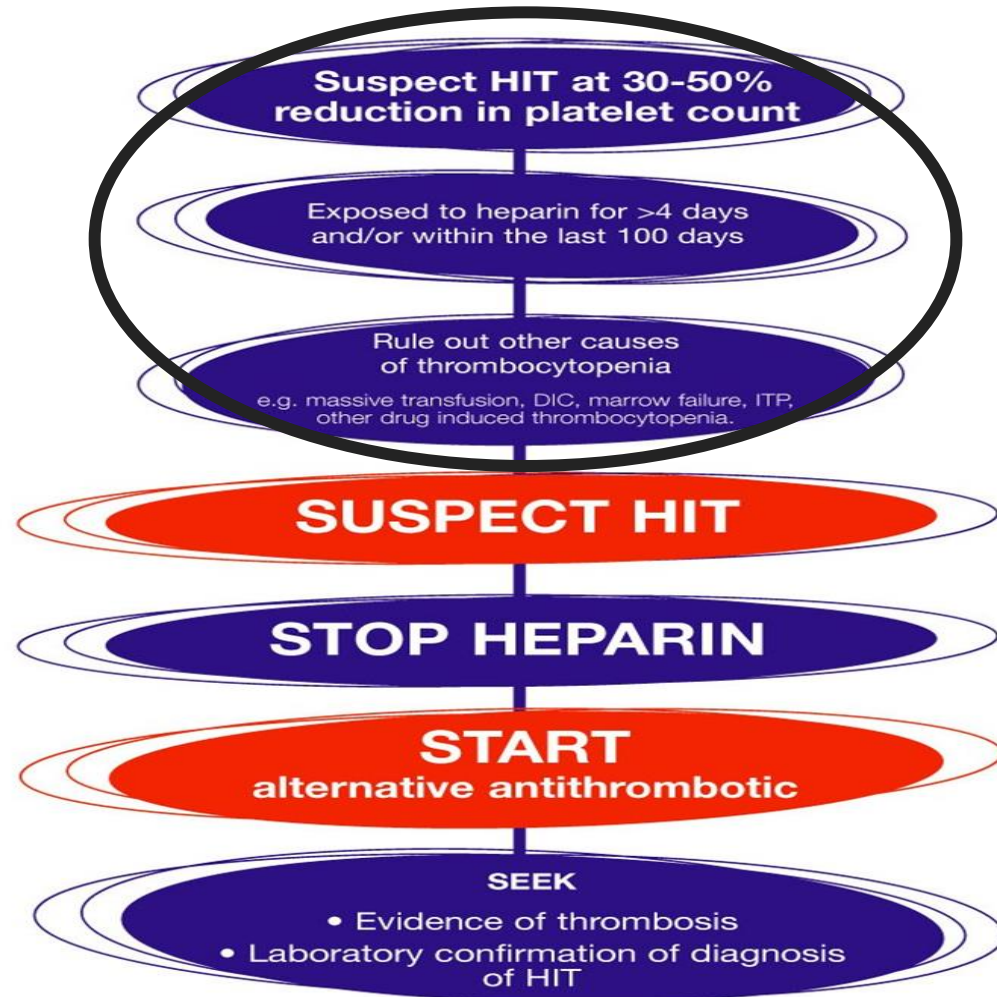


Figure 4. Endothelial cell contributions to thrombosis.

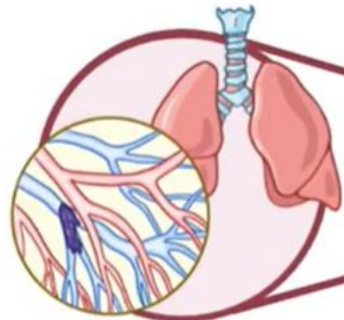
Gowthami M. Arepally , Anand Padmanabhan
Heparin-Induced Thrombocytopenia
A Focus on Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021
41:141–152. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315445

SECUENCIA DE MANEJO CLÍNICO

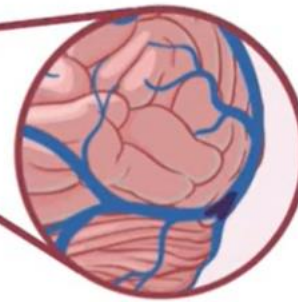


HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)

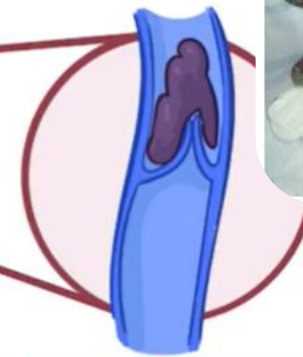
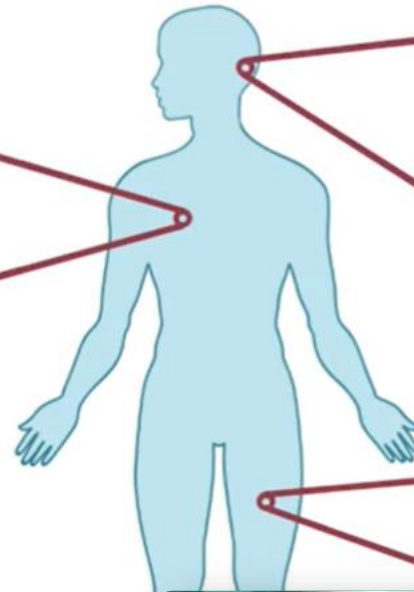
ABNORMAL CLOTS → THROMBOTIC EVENTS



PULMONARY EMBOLISM



CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS



DEEP VEIN THROMBOSIS



* LESS COMMON:

ARTERIAL THROMBOSIS

~ LIMB GANGRENE

~ STROKE

~ MYOCARDIAL INFARCTION

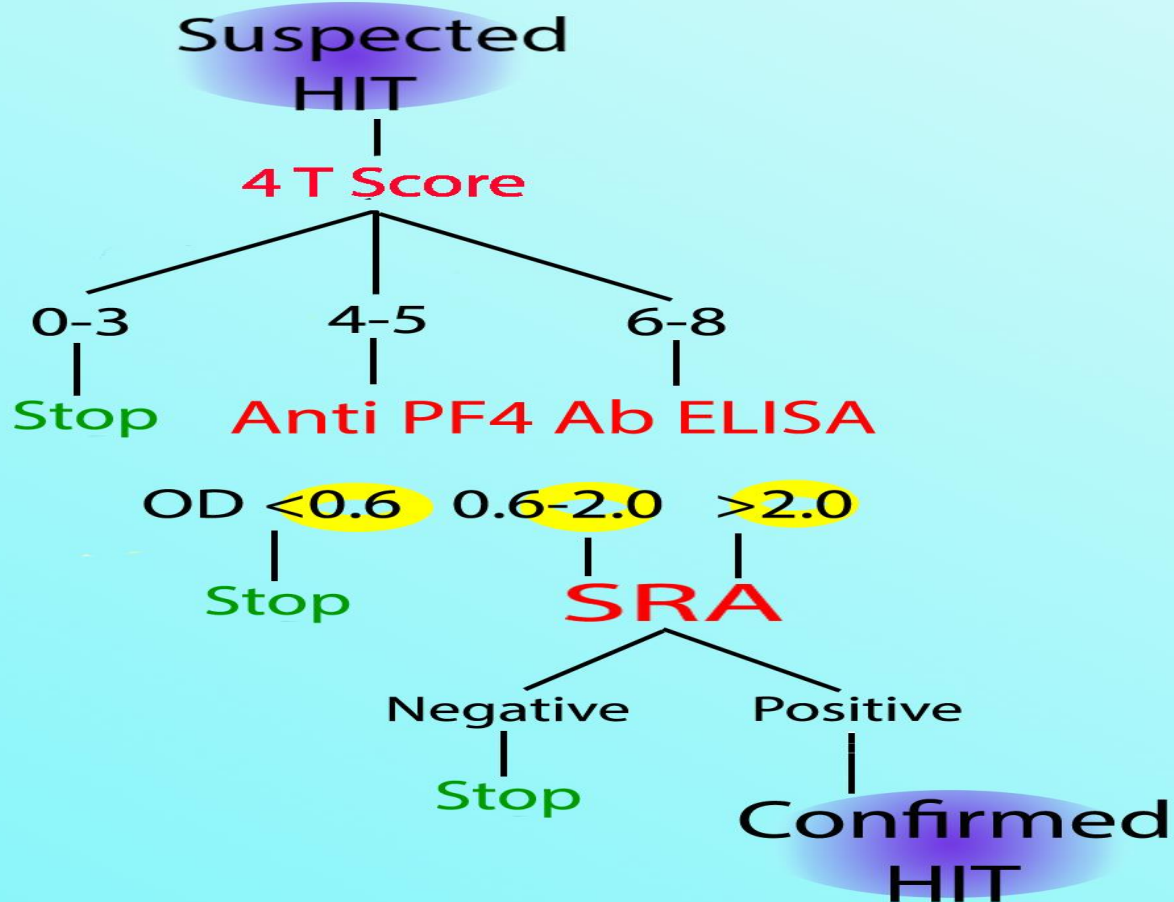


SOSPECHA DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Sistema **puntuación de las 4T** sospecha de trombopenia ind por heparina

	2 ptos	1 pto	0 pto
Trombocitopenia	Descenso relativo > 50.000 o nadir 20-100 x 10 ⁹ / l.	Desc relativo 30-50% o nadir 10-19x 10 ⁹ / l.	Desc relativo > 30% o nadir < 10x10 ⁹ / l.
Tiempo expos Hep-trombopenia	5-10 días o ≤ 1 día si exposición de heparina 30 d previos	> 10 días o ≤ 1 día si expos de hep 30-100 días previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina).
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras c.de trombopenia	No	Dudosa	Confirmada

DIAGNÓSTICO CERTEZA: TEST de LABORATORIO



- anti-PF4 antibody test is an ELISA-based assay that detects circulating antibody that binds to PF4

- Sensitivity cited as 98-100%,
- Specificity is in the 30-40% range.
- The test's poor specificity comes from people who form **antibodies against PF4** that don't activate platelets and therefore don't cause thrombocytopenia or thrombosis.

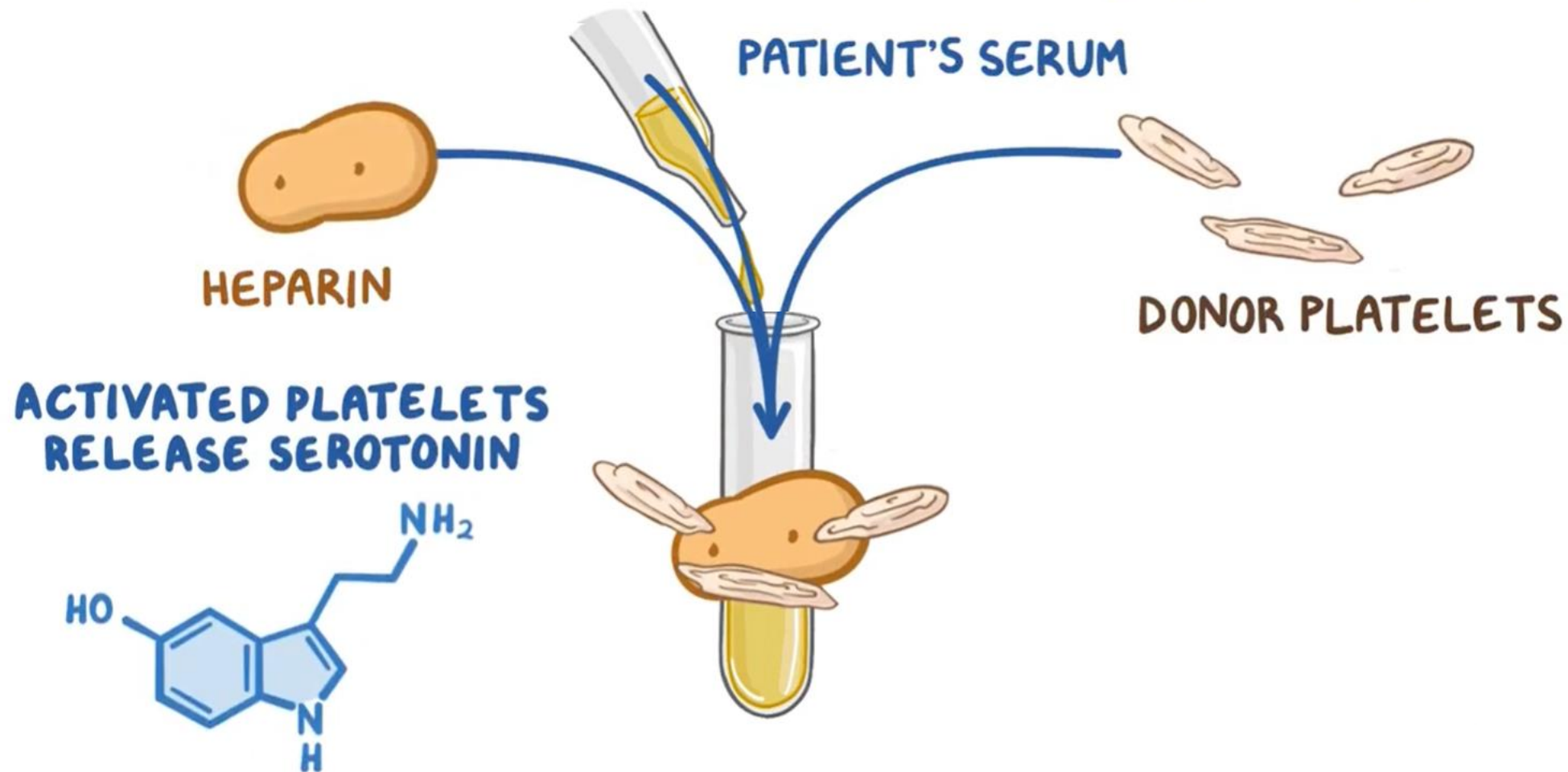
- **Serotonin release assay (SRA) is the gold standard for diagnosis currently.**

- The SRA measures serotonin release from platelets in a heparin-dependent manner
- The main limitation is that it usually takes several days or up to 1 week to result

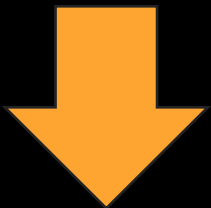
TEST DE LIBERACIÓN DE SEROTONINA

SEROTONIN RELEASE ASSAY

GOLD STANDARD



**PARAR LA HEPARINA
NO ES SUFICIENTE**



**INICIAR ANTICOAGULACIÓN
ALTERNATIVA**



TRATAMIENTO



On → rápido: argatroban, bivalirudina. Off → descrito rápido, experiencia gran sangrado difícil reversión



On → lento: DOACs (rivaroxaban, apixaban), fondaparinux



Disfunción hepática: evitar el argatroban



Disfunción renal: evitar la bivalirudina

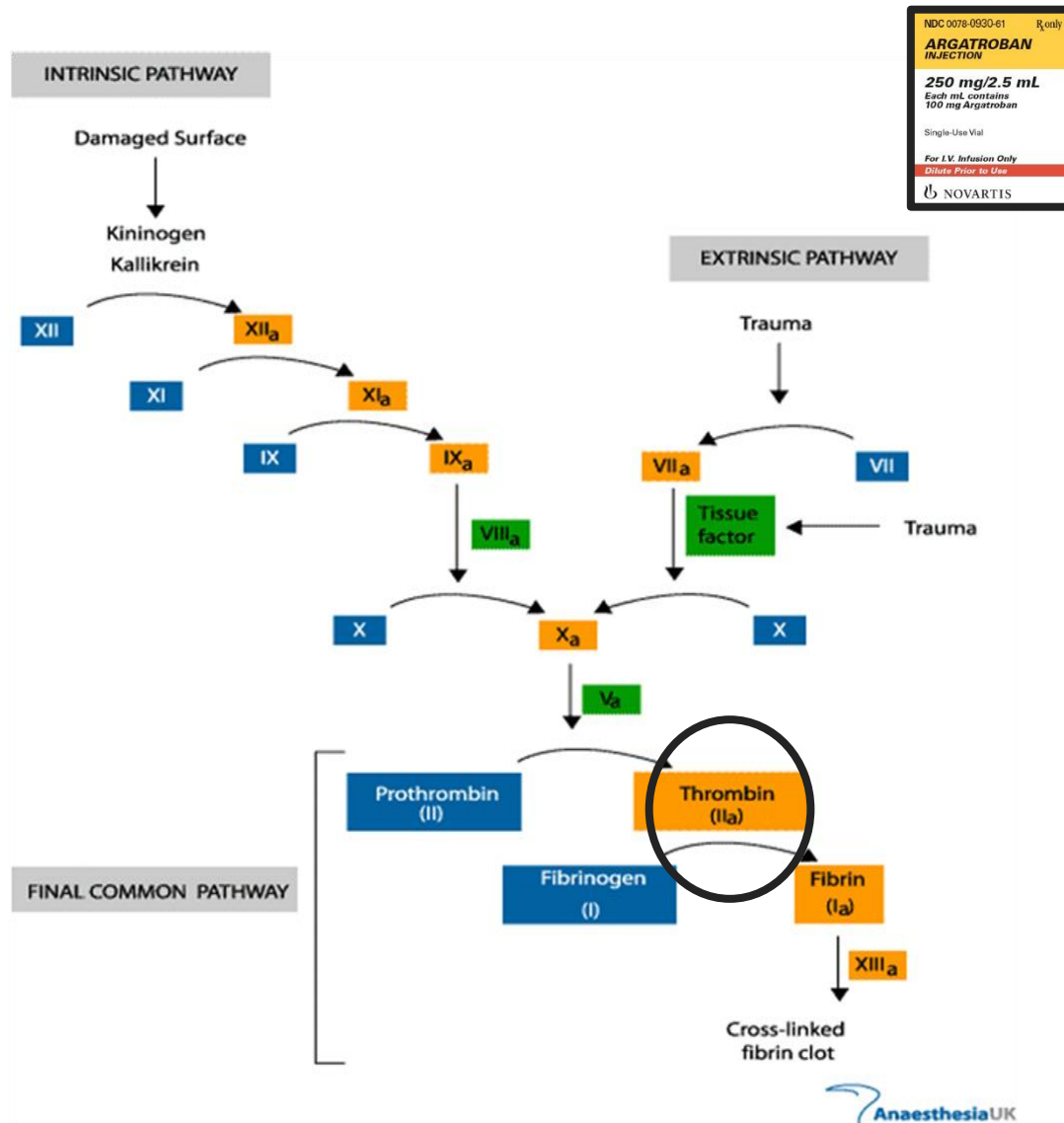
TENED EN CUENTA...

El inicio del acenocumarol/ warfarina está contraindicado hasta que el recuento de plaquetas se haya recuperado hasta $150 \times 10^3/\text{mm}^3$, ya que puede aumentar el riesgo de trombosis (los pacientes con HIT dependen mucho de la proteína C para prevenir la trombosis).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

- **Con HIT con trombosis : 3 meses.**
- Para HIT sin trombosis, no hay un consenso real, pero el tratamiento por lo menos hasta que su recuento de plaquetas se recupera es lo que la mayoría de los hematólogos recomiendan, y a veces hasta 4-6 semanas.

Inhibidores directos de la trombina



ARGATROBAN (Arganova®)

Inhibidor directo de la trombina

No necesita del cofactor ATIII para realizar su función antitrombótica

Monitorización mediante TCA

Eliminación via hepática

Dosis recom: 3 µgr/Kg/ min.

No se han descrito formación de AC, ni reacciones anafilácticas.

VM: 39-51 min aumentada en I. hepática.

Inhibidores directos de la trombina

BIVALIRUDINA

Inhibidor directo de la trombina.

Monitorización con ACT.

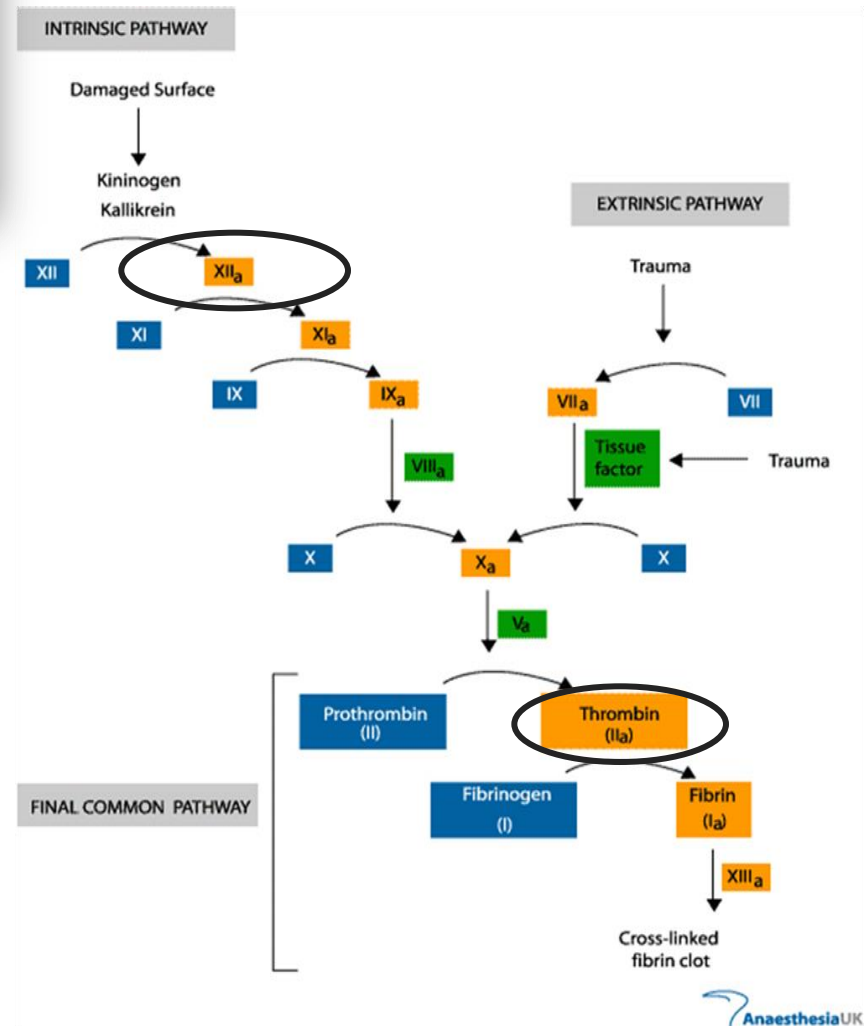
Eliminación renal y enzimática.

En enf. En hemodialisis su eliminación disminuye un 80%, pero ha sido empleada a dosis bajas en ins. Hepática y renal.

Peligro de desarrollar AC si se ha administrado previamente lepirudina.

Compl + frecuente: sangrado.

VM: 36 min. Aumenta en la I. renal.



OTRAS CONSIDERACIONES

No está recomendado el uso de transfusiones de plaquetas por 5 razones:

La trombopenia es debida aún rápido consumo

Sin embargo, en estudios observacionales los médicos ante la caída de plaquetas reaccionan inevitablemente transfunden concentrados de plaquetas a sus pacientes.

El sangrado como

Available online <http://ccforum.com/content/10/6/R161>

Research

Open Access

Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study

Elise M Gettings¹, Kathryn A Brush², Elizabeth M Van Cott³ and William E Hurford¹

HIT y cirugía cardíaca

La CEC es un procedimiento asociado a activación plaquetaria y liberación FP4.

Los Ac hep-PF4 se desarrollan en un 25-50% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

La enfermedad se presenta en un 3-5% estos pacientes

HIT y cirugía

PACIENTE DTO DE HIT QUE REQUIERE CIRUGIA CON HEPARINIZACION

SOLICITAR NIVELES DE Ac

➤ **Carece de Ac detectables en ese momento**

Utilizar heparina el mínimo tiempo posible y cambiar a otra alternativa terapéutica.

➤ **Presenta Ac detectables**

Utilizar otro fármaco a pesar de la poca experiencia que se tiene.

PROTOCOLO CLÍNICO MANEJO HIT



LaFe
Hospital
Universitari
i Politécnic

▀ PROTOCOLO DE MANEJO DE LA TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA (HIT) EN CIRUGIA CARDIACA. Dra. A. Pajares*, V. Monfort, E.

Borras, M. J. Puig. Anestesia y Reanimación Cardíaca*. Perfusión. V3. 9/05/2021

DEFINICION DE LA TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una reacción rara, potencialmente mortal a la heparina en la que un paciente desarrolla anticuerpos contra un complejo heparina-factor plaquetario 4 que induce activación plaquetaria, trombocitopenia y un riesgo mucho mayor de trombosis venosa y arterial.

En Cirugía Cardíaca se ha comunicado una incidencia del 0,4% (1), aun así cuando aparece en un cuadro de difícil manejo y se debe conocer en profundidad su fisiopatología para manejarlo correctamente.

Fuentes bibliográficas



<https://www.coreimpodcast.com/2019/11/13/5-pearls-on-heparin-induced-thrombocytopenia/>

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.120.315445>

Cuker A, et. al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489. PMID: 30482768; PMCID: PMC6258919.

Marini I, Uzun G, Jamal K, Bakchoul T. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2022 Jun 1;107(6):1264-1277. doi: 10.3324/haematol.2021.279484. PMID: 35642486; PMCID: PMC9152960.

CONCLUSIÓN

- ✓ Debemos conocer los efectos y riesgos de la heparina.
- ✓ No todos los episodios de resistencia a la heparina se deben al déficit de AT III.
- ✓ Recordar la posibilidad de desarrollar HIT en presencia de exposición a la heparina sobre todo la no fraccionada y actuar con rapidez para minimizar los riesgos.
- ✓ Ante sospecha de eventos relacionados contactar con el especialista en hemostasia

✓

Muchas gracias



P A J A R E S _ M A Z @ G V A . E S