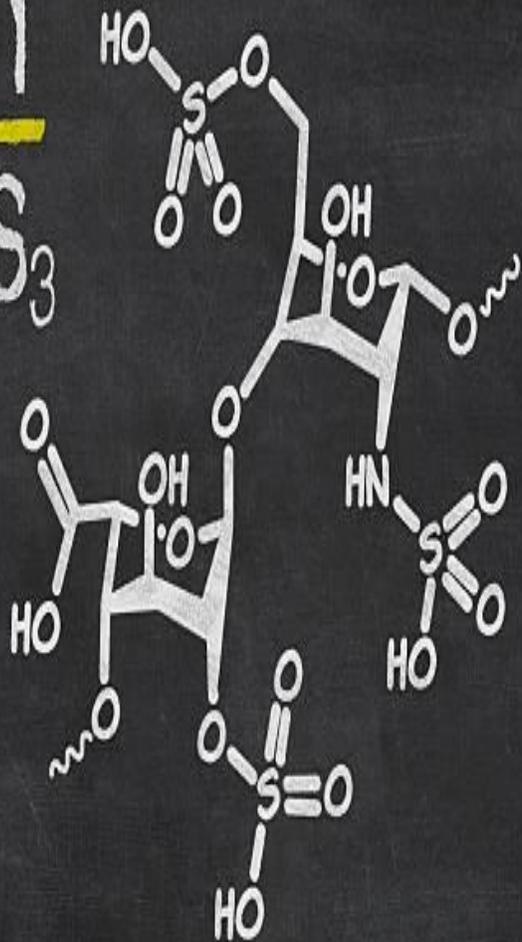


Heparin

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



# LA HEPARINA: RESISTENCIA Y TROMBOPENIA ASOCIADA

31 de Octubre de 2023

Azucena Pajares, MD, PhD

Coordinadora Área Anestesia y Reanimación

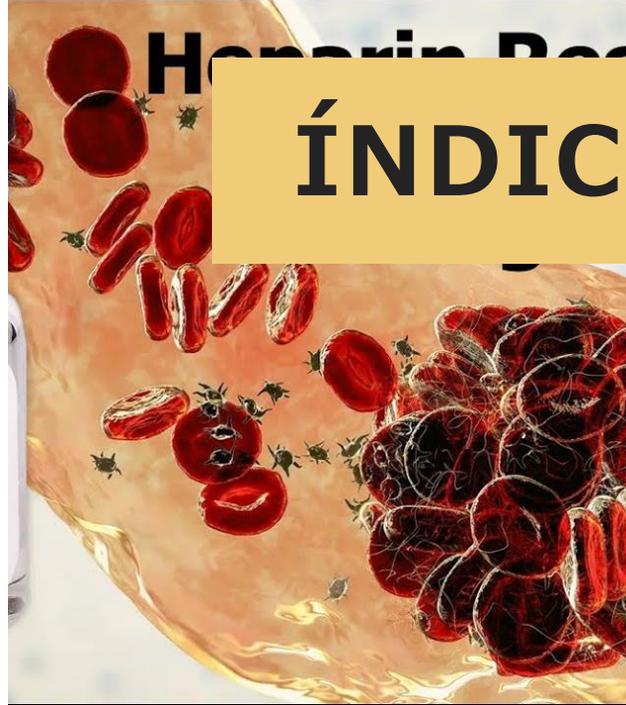
Cardiorácica y Asistencia Circulatoria.

Jefa de Sección. S. Anestesiología y Reanimación.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España

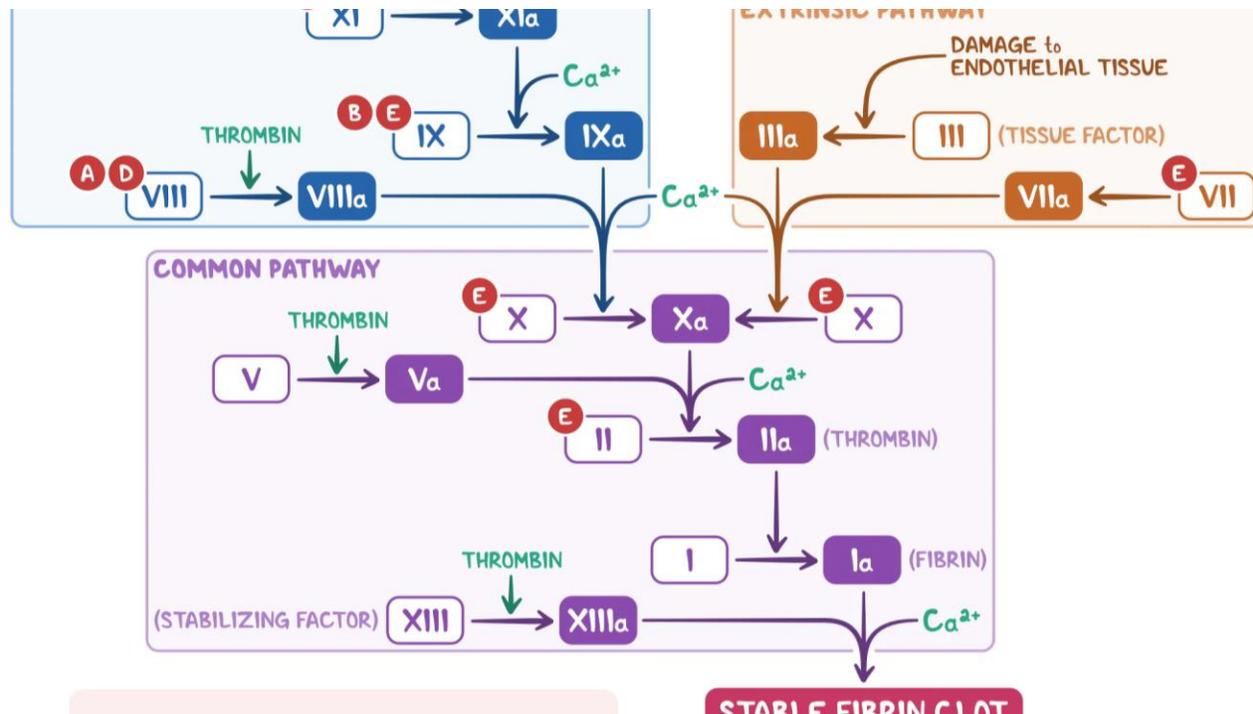


# SIN CONFLICTOS DE INTERÉS



# ÍNDICE

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



# Descubrimiento de la heparina

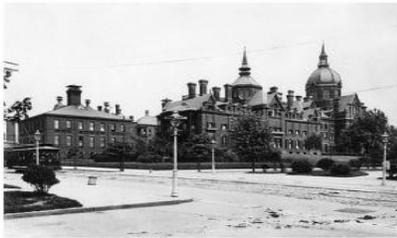
## THE THROMBOPLASTIC ACTION OF CEPHALIN

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

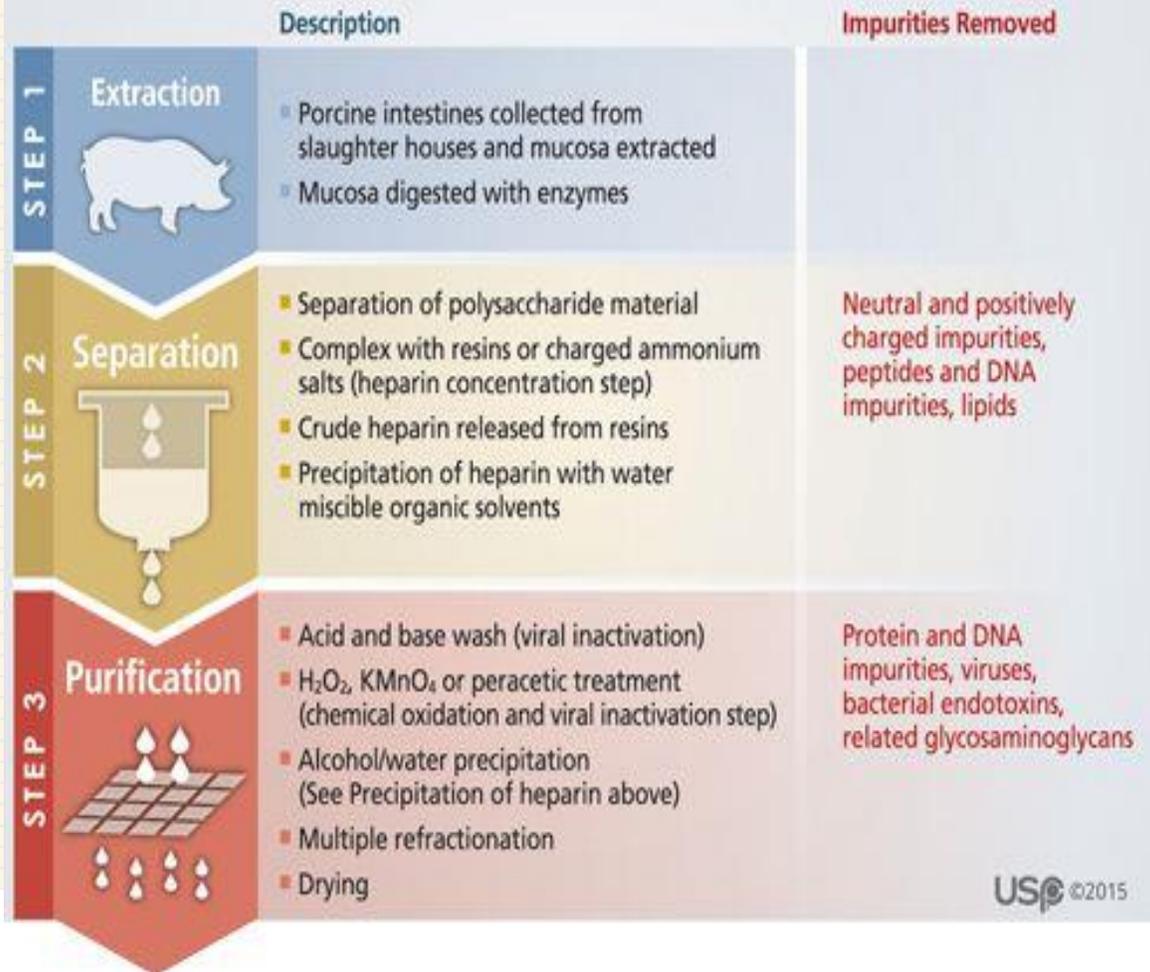
Emmett Holt Jr  
1918  
Estudiante  
medicina



heparina

# Descubrimiento de la heparina

## Heparin Manufacturing Process



**1930→ Inicio de su uso como fármaco.**

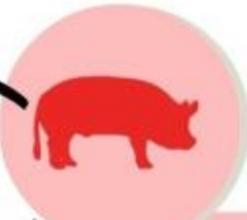
**1940→El uso generalizado como anticoagulante.**

# 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**



Cerdos existentes: **1.500 millones**

**2/3** de los cerdos en el mundo se utilizan para la producción de heparina

### EFECTO



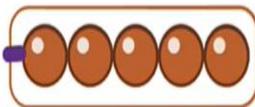
### Plaquetas

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

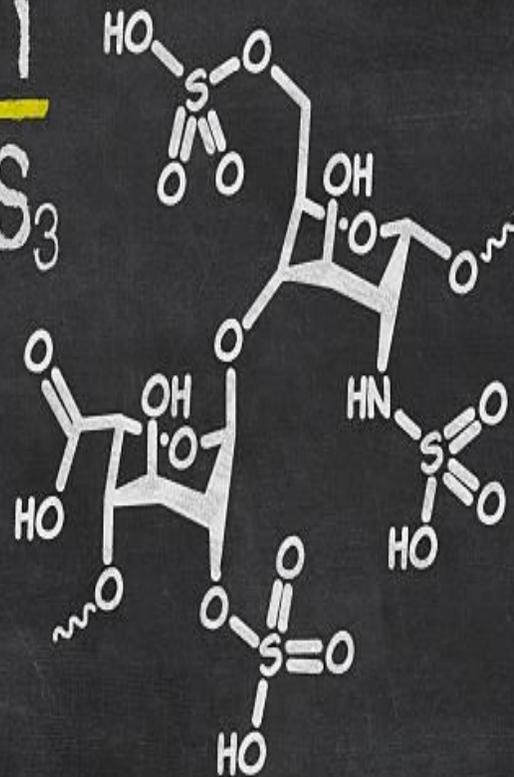
GLYCOSAMINOGLYCANS



PENTASACCHARIDE CHAIN

Heparin

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



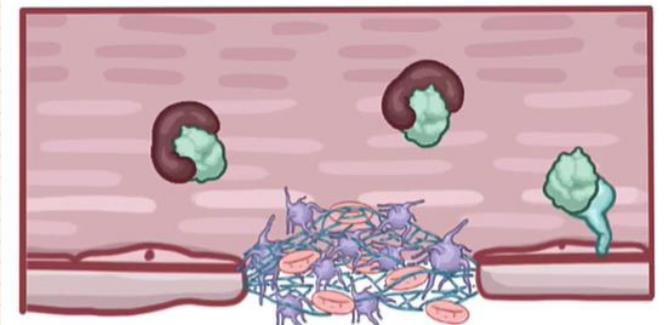
**FARMACODINÁMICA**

# FARMACODINÁMICA

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



ANTITHROMBIN ———| VII, IX, XI, XII



# FARMACODINÁMICA

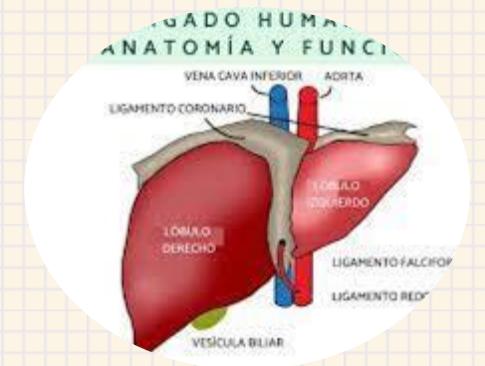
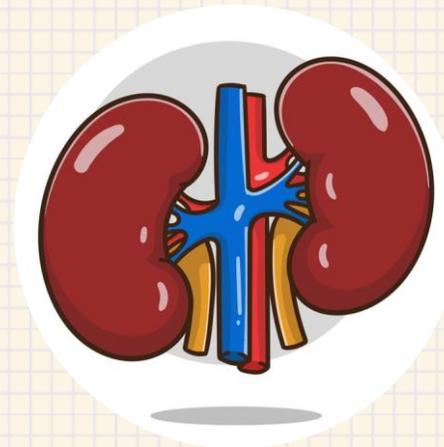


Tiene un efecto pico de 1 min tras inyección seguida de una redistribución de 10 min.

Su VM aumenta con respecto a la dosis administrada.

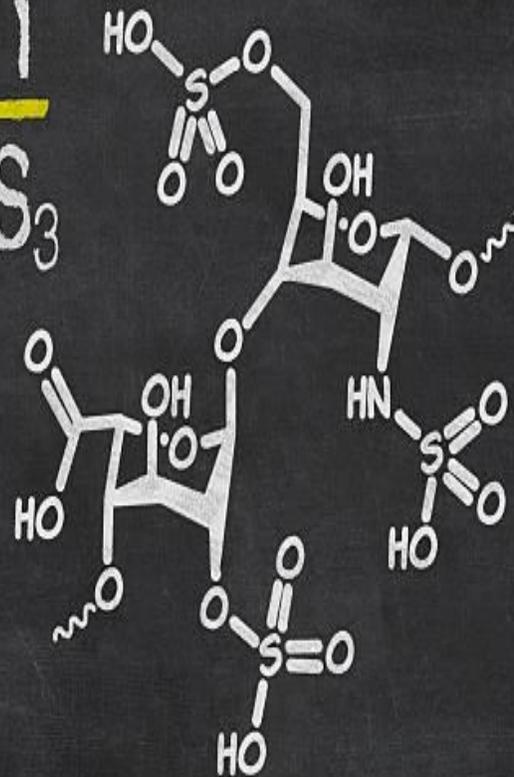
Metabolismo: Sta. Retículo-endotelial e hígado.

Eliminación: un 50% sin cambios



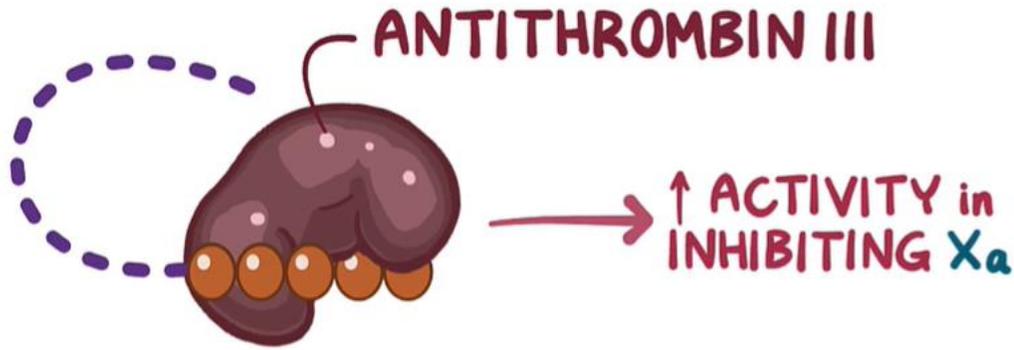
Heparin

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

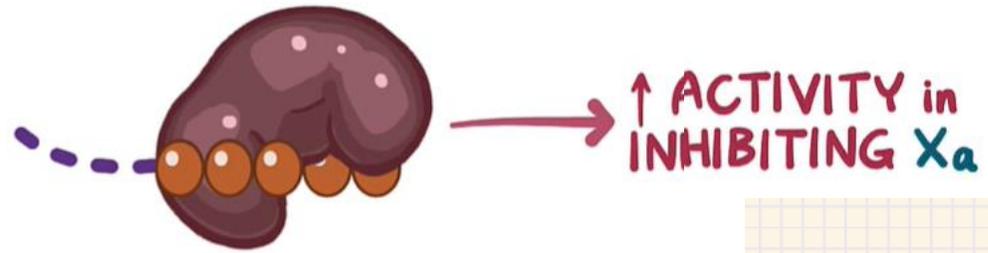


**FARMACOCINÉTICA**

# 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

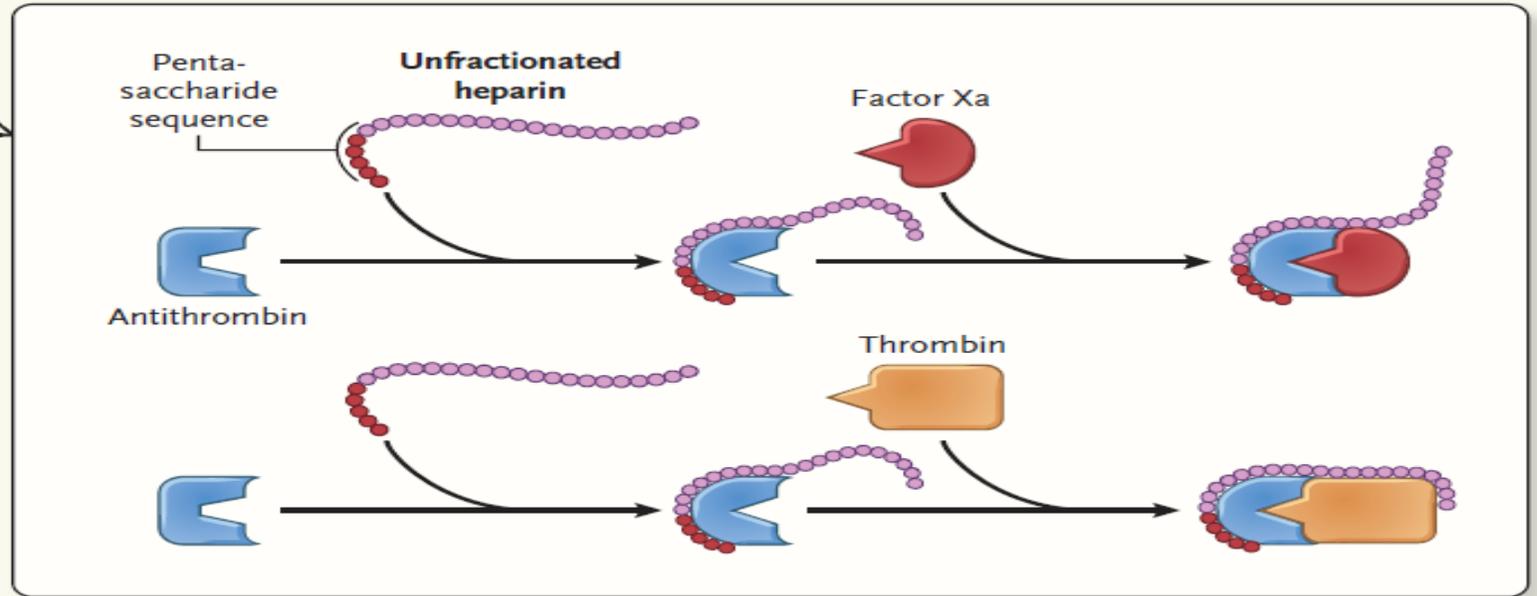
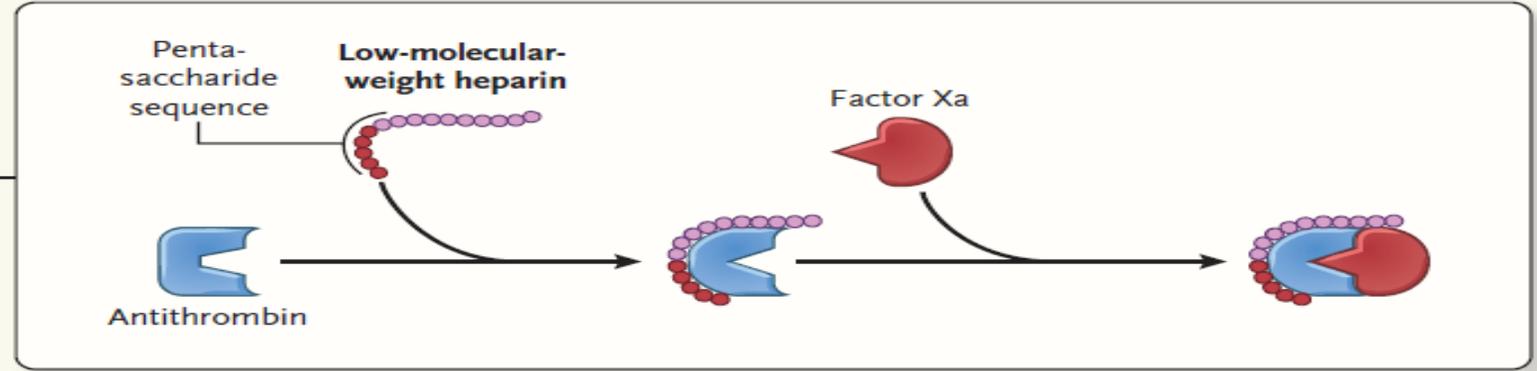
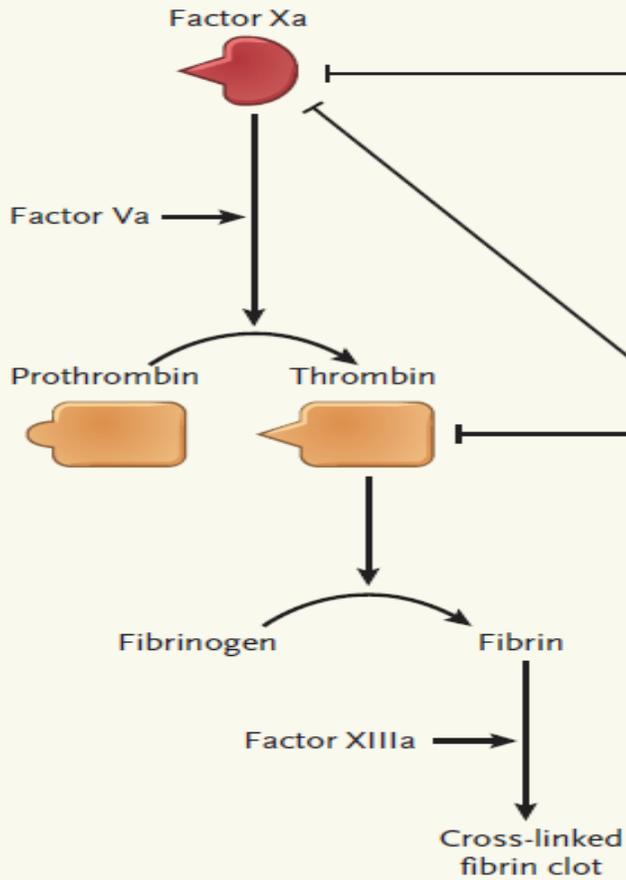
# FARMACOCINÉTICA

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



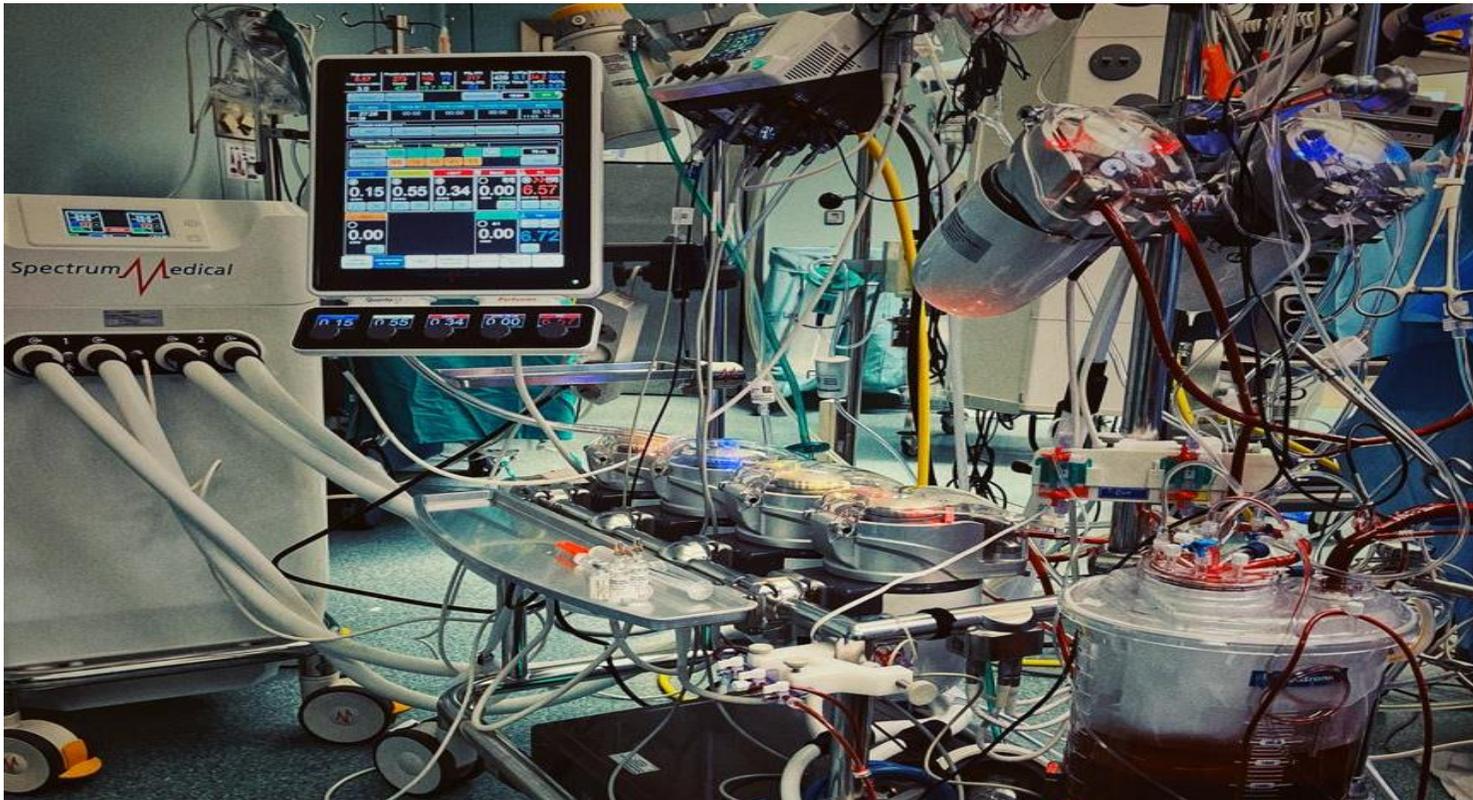
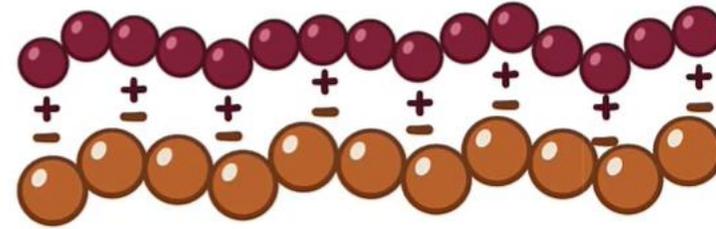
# LUGARES DIANA DE LA ACTIVIDAD DE LA HEPARINA

## Common Coagulation Pathway

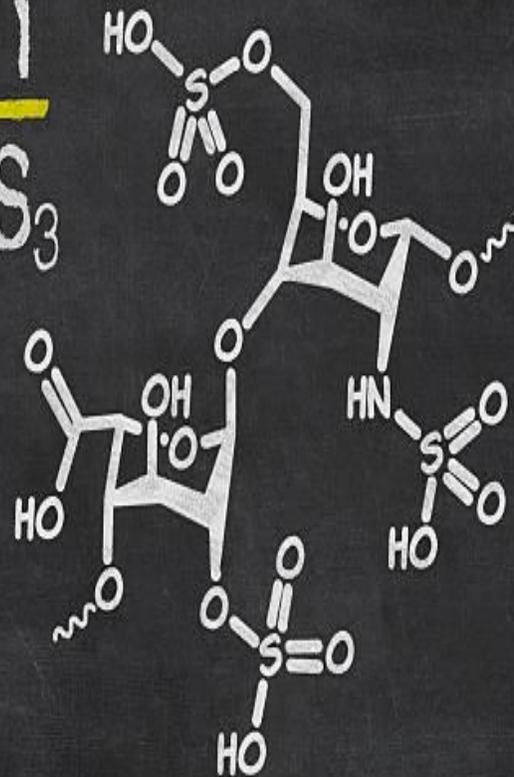
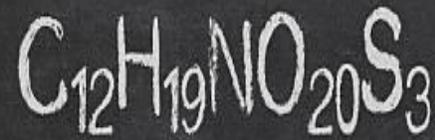


# HEPARINA → PROTAMINA

↪ REVERSAL AGENT:  
PROTAMINE SULFATE

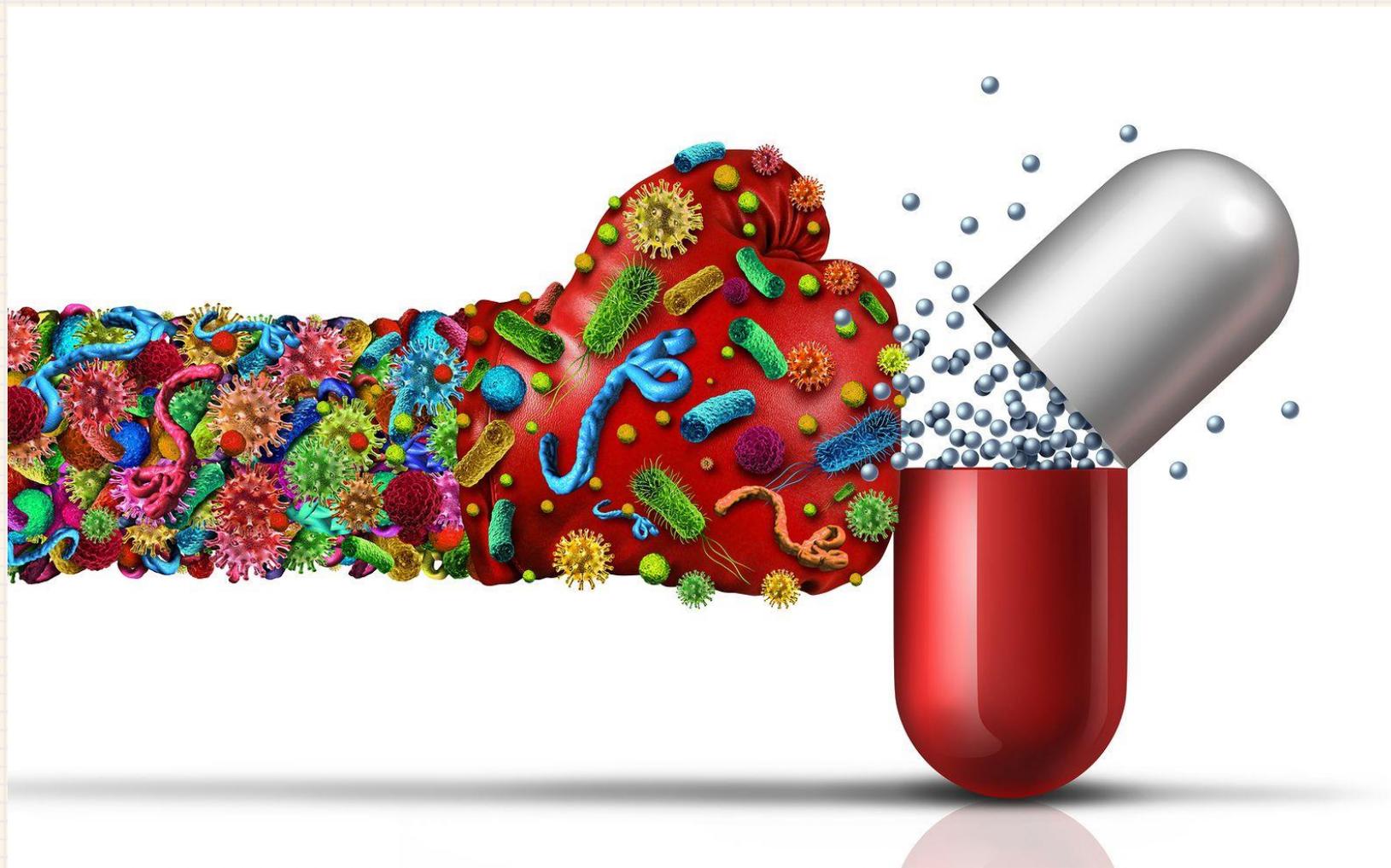


Heparin



**¿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**

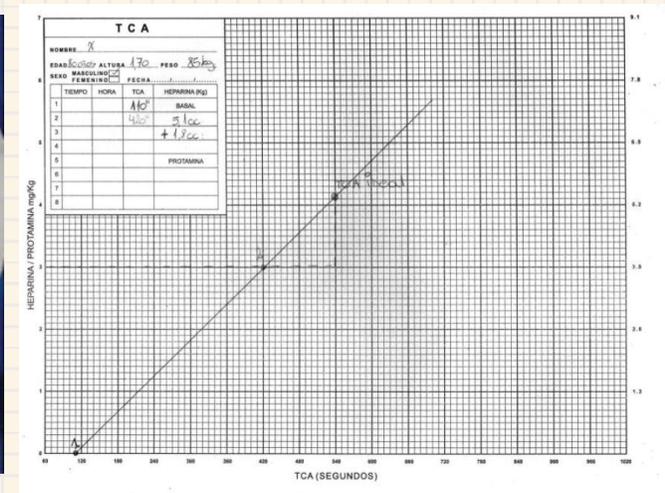
**lineal**

**N: 90-130 s**

- Ac Antifosfolípido
- Hipotermia en CEC
- hemodilucion



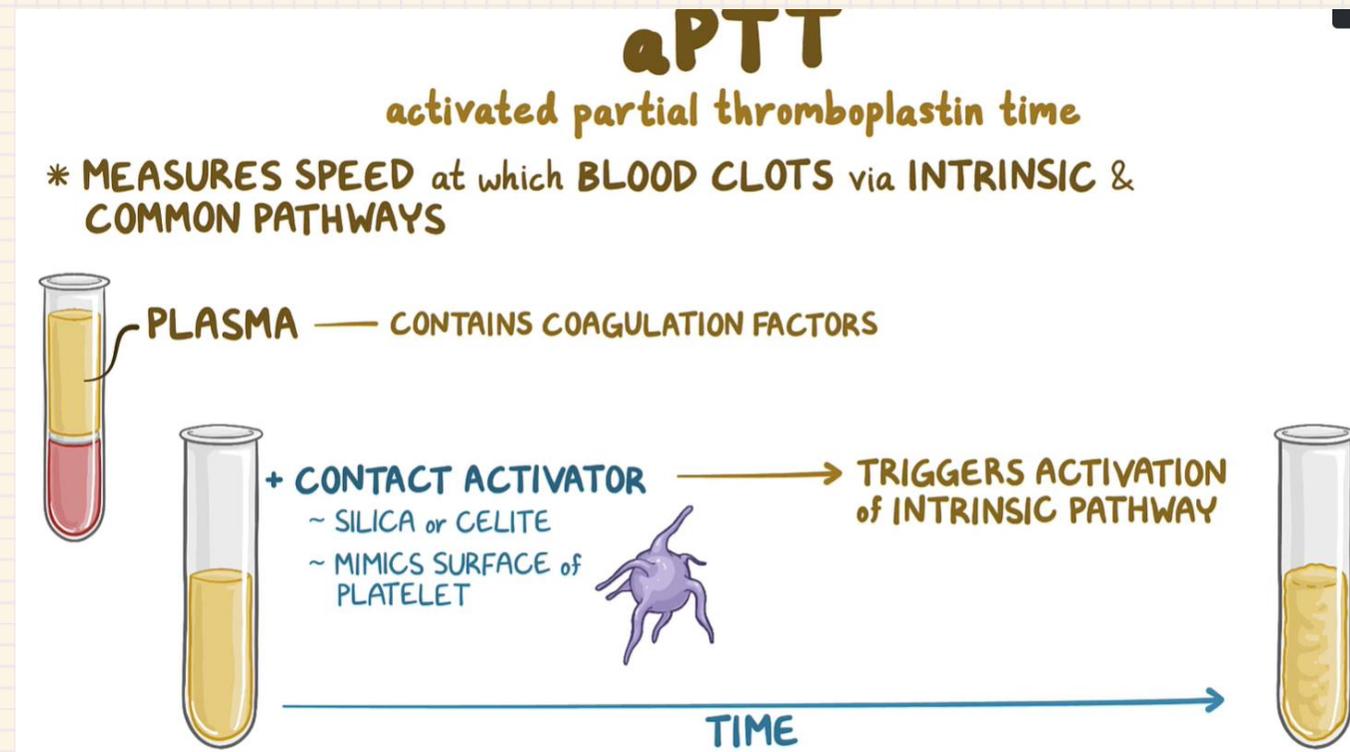
TCA



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

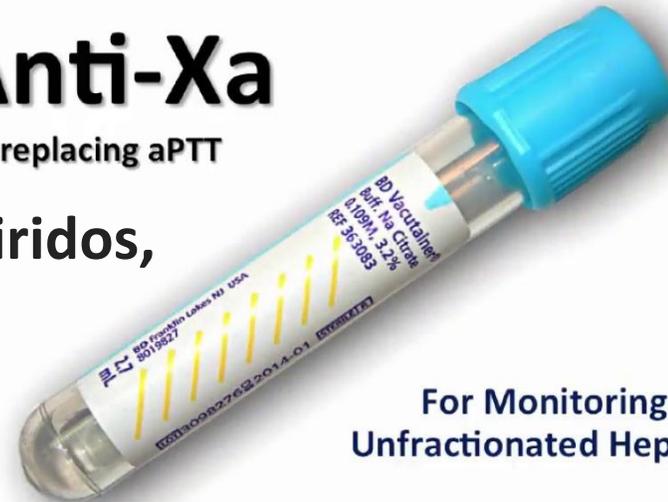
VALOR:  $\leq 0,4$

ANTICOAGULACION OK:

0,8-1,2 UI/mL

### Anti-Xa

replacing aPTT

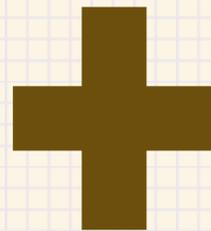


For Monitoring  
Unfractionated Heparin

# IDENTIFICACIÓN DE LA RESISTENCIA



Datos de laboratorio



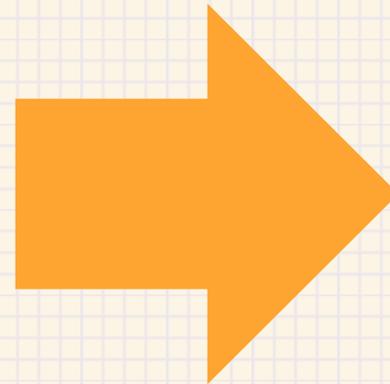
Datos clínicos

# MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

Factores específicos del paciente

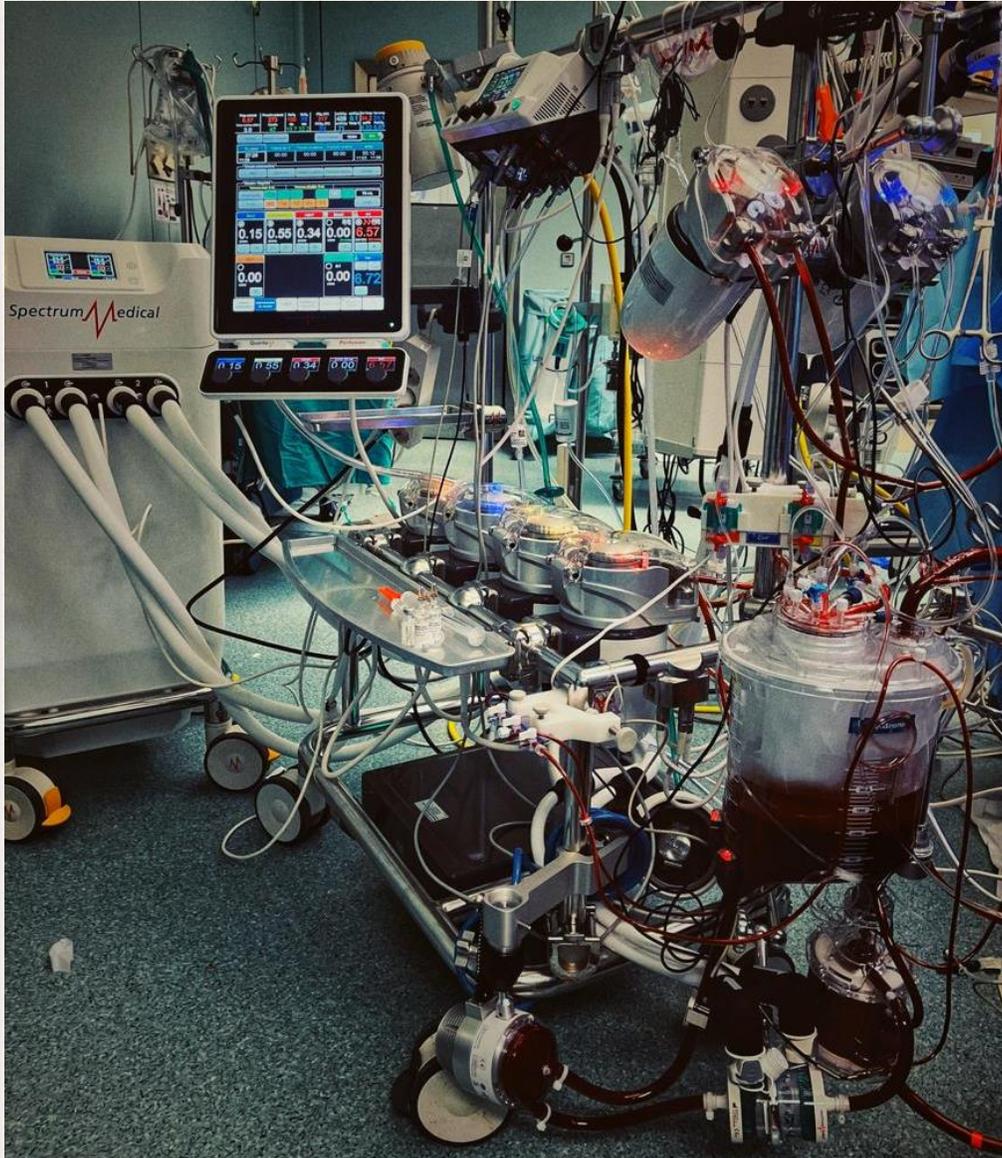
DÉFICIT DE ANTITROMBINA III

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

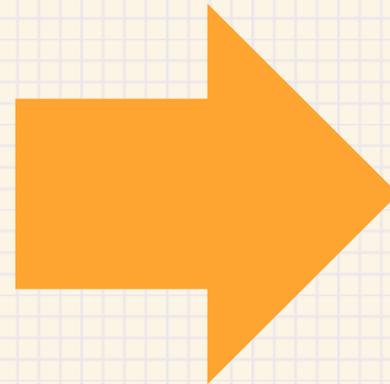
## Propiedades de la heparina

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- $\alpha$   
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

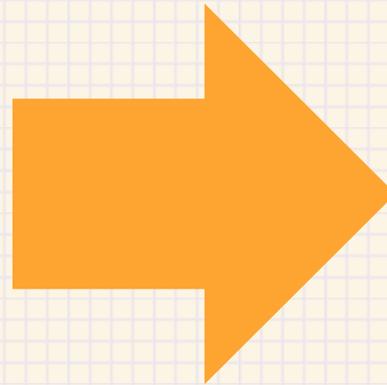
COVID-19

Estados inflamatorios:

Cirugía

ECMO...

↓ aPTT

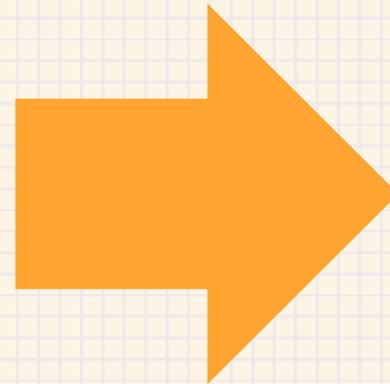


Realizar anti Xa

# MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

ANDEXANET ALFA

revierte los efectos  
anticoagulantes de los  
inhibidores directos del factor  
Xa

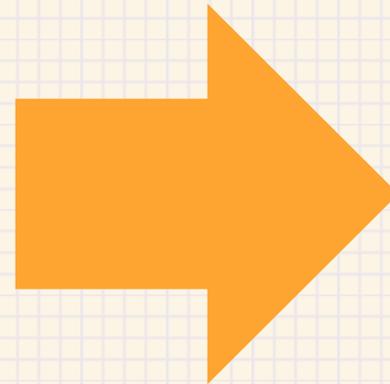


???????

# MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA HEPARINA

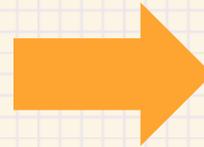
Interacción plaquetas

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

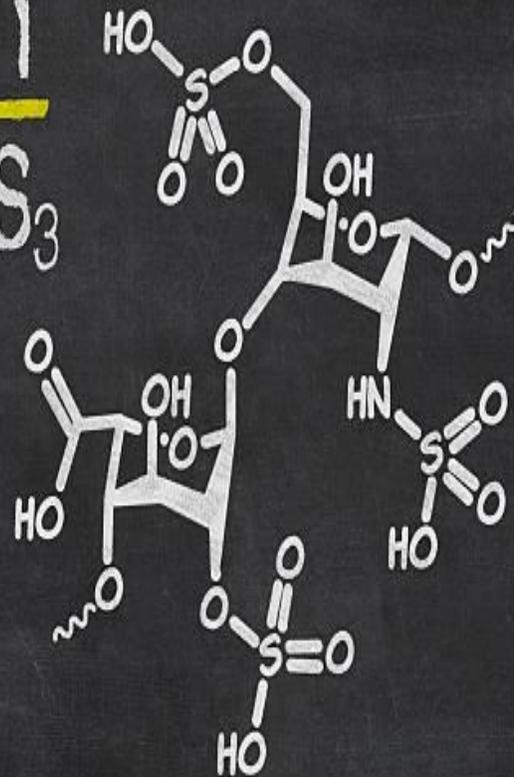
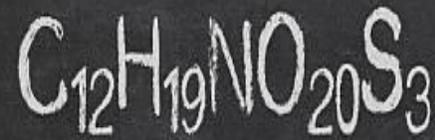


Aumentar la dosis de heparina



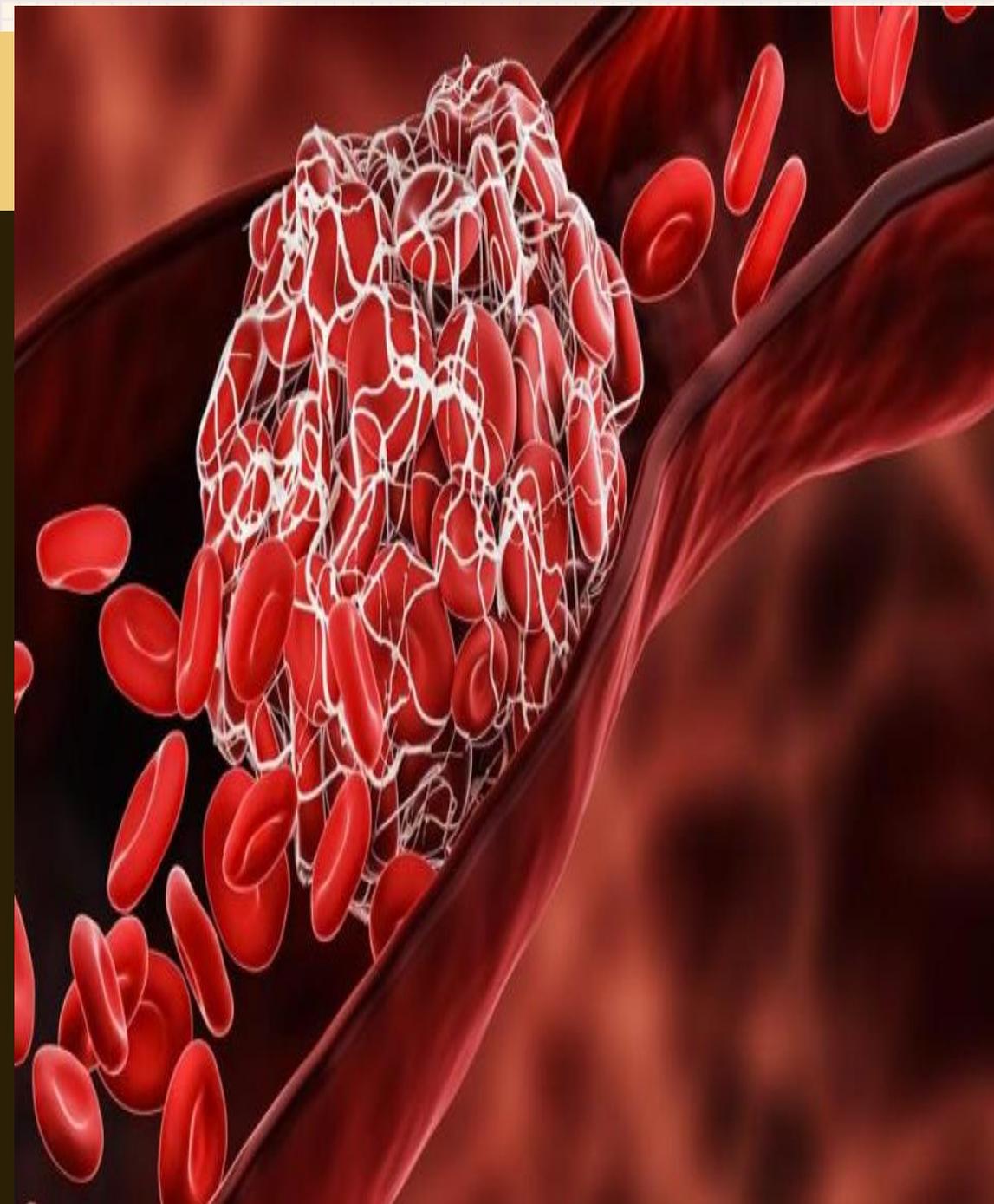


Heparin



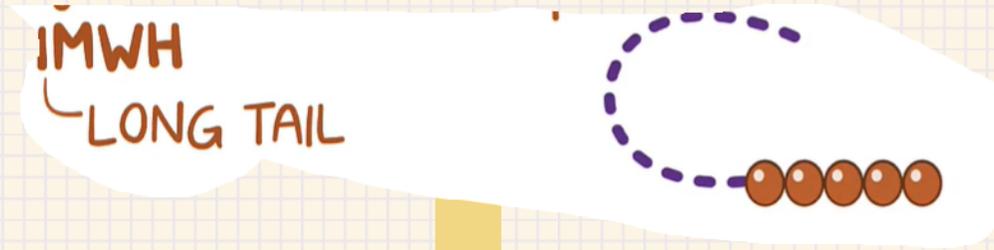
**TROMBOPENIA  
ASOCIADA A LA  
HEPARINA**

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



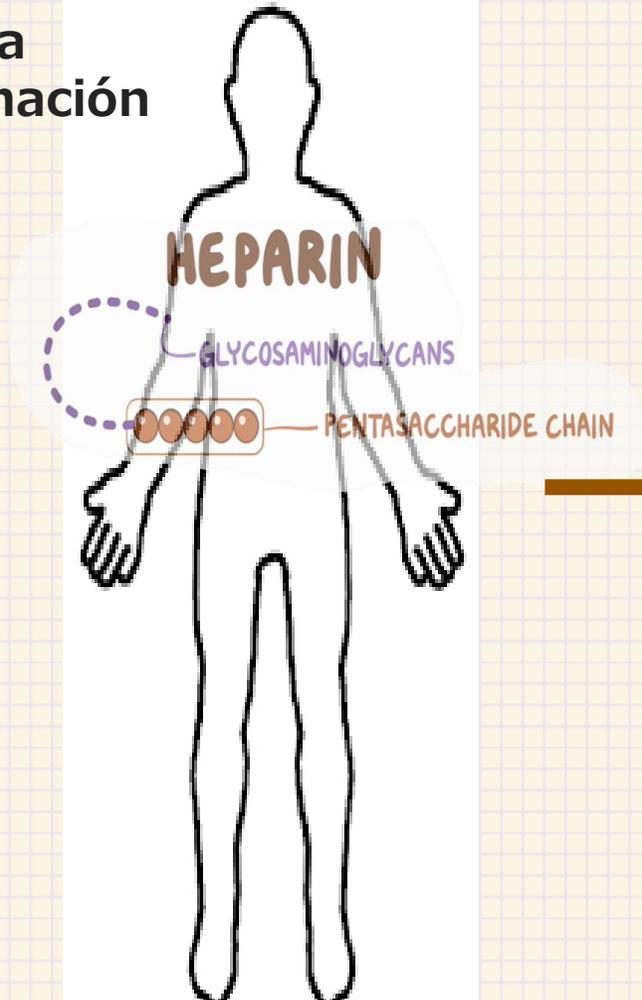
RIESGO MUY BAJO

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



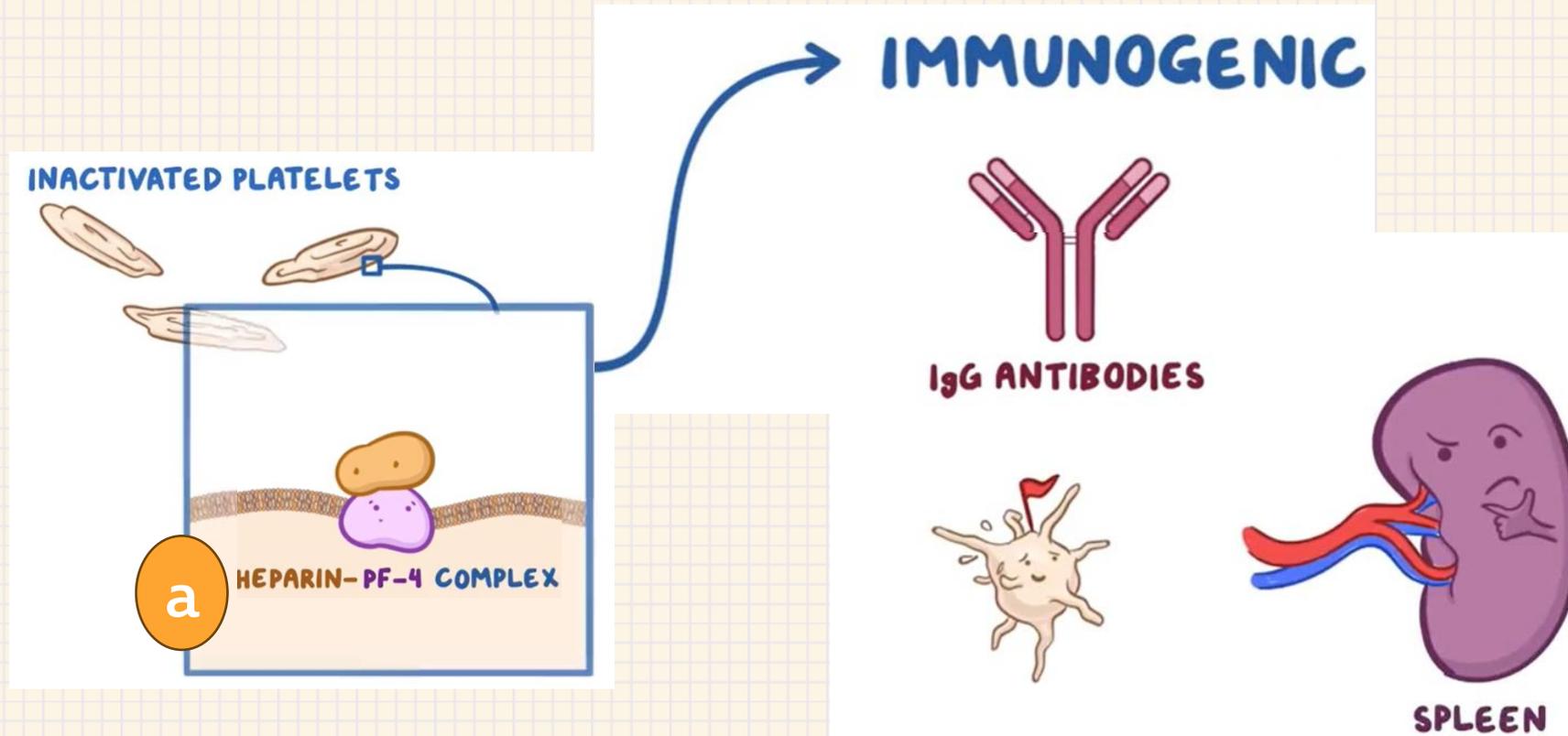
5-10 días

DESCENSO DEL N°  
PLAQUETAS

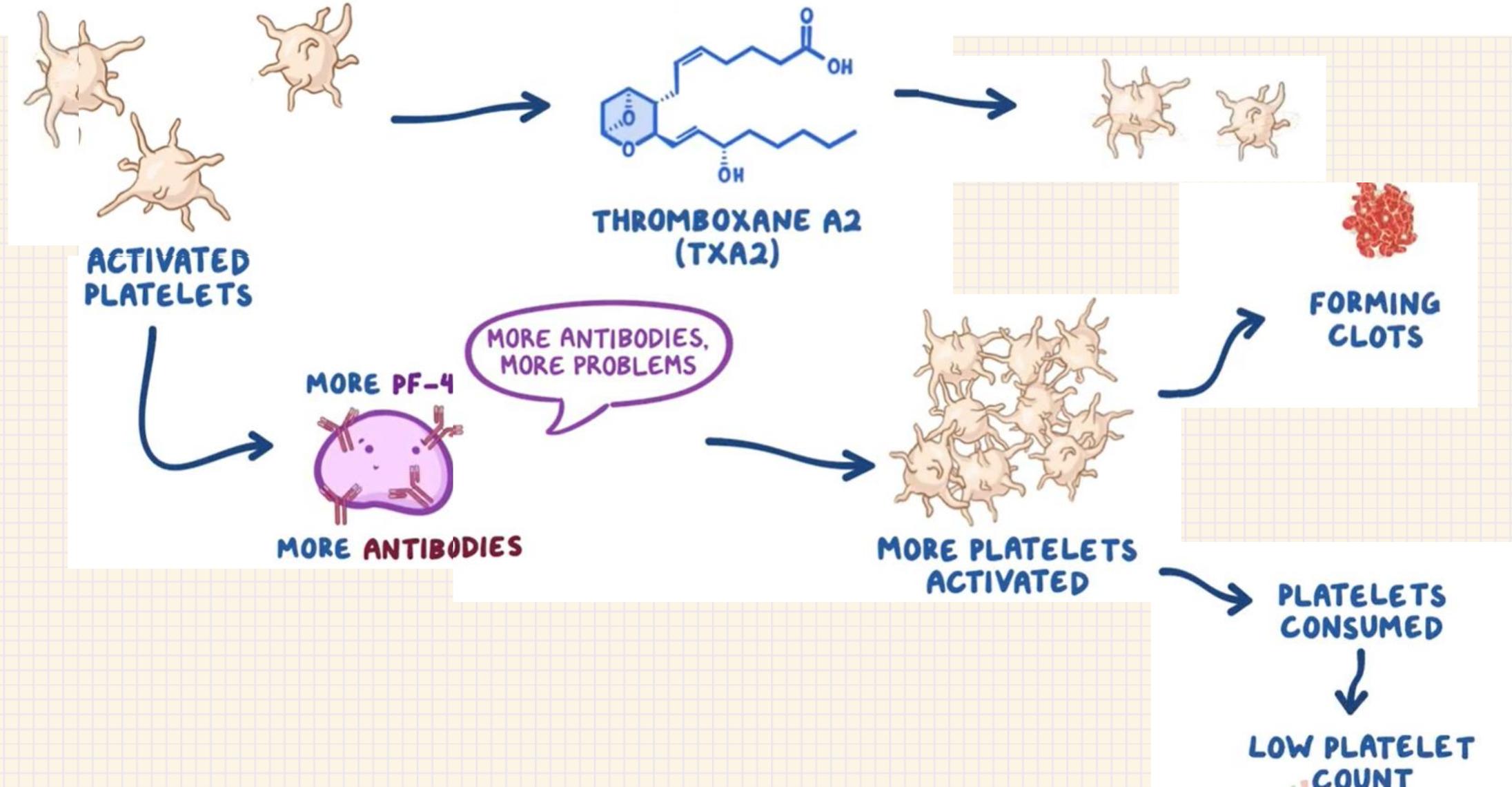


# TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

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

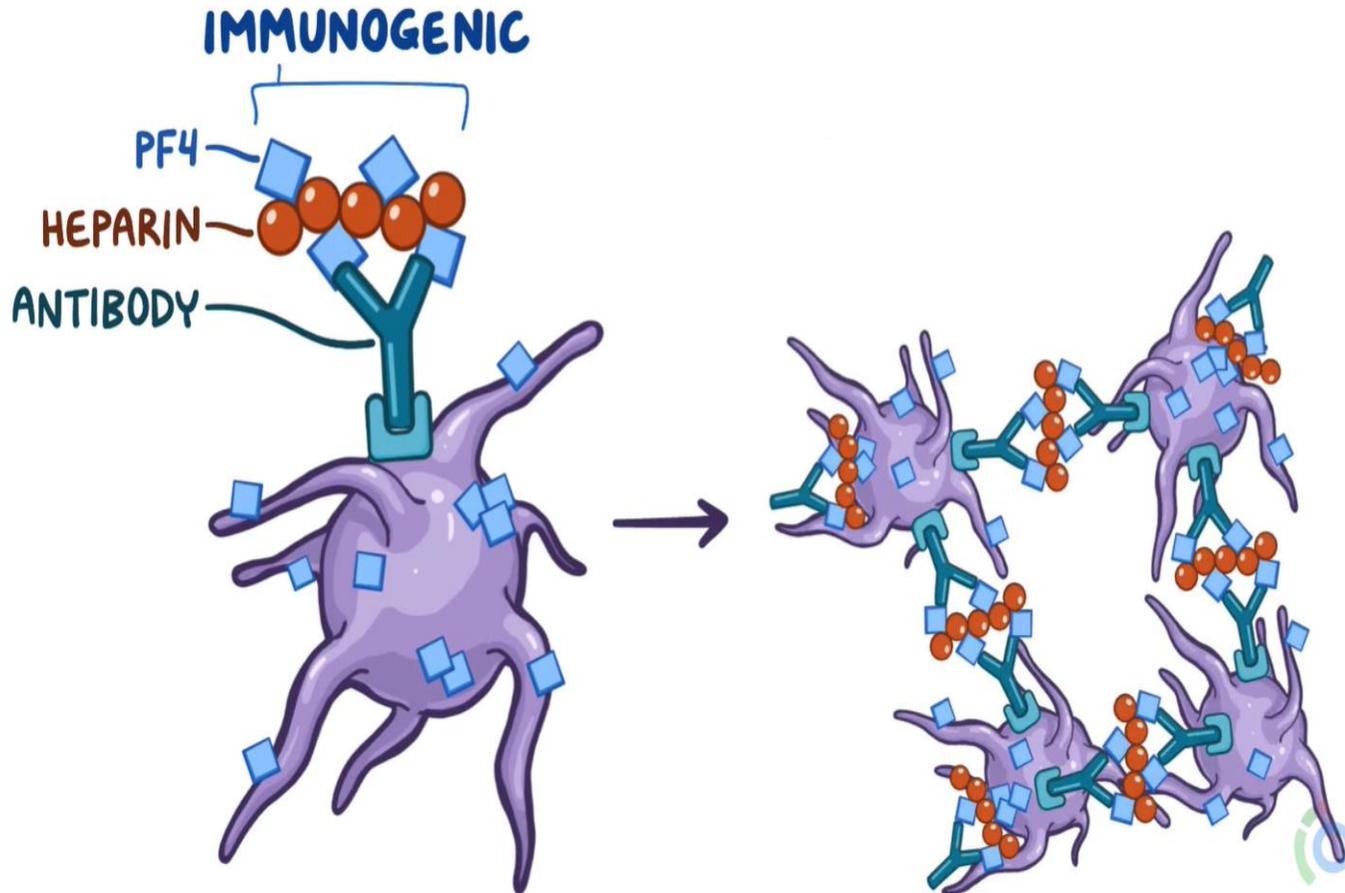
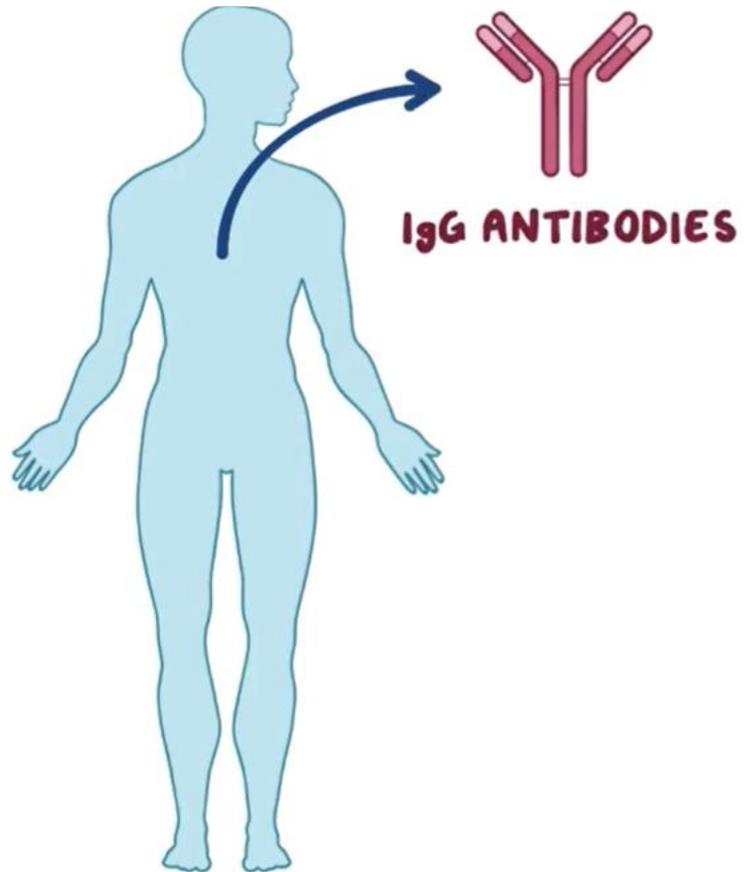


# TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA



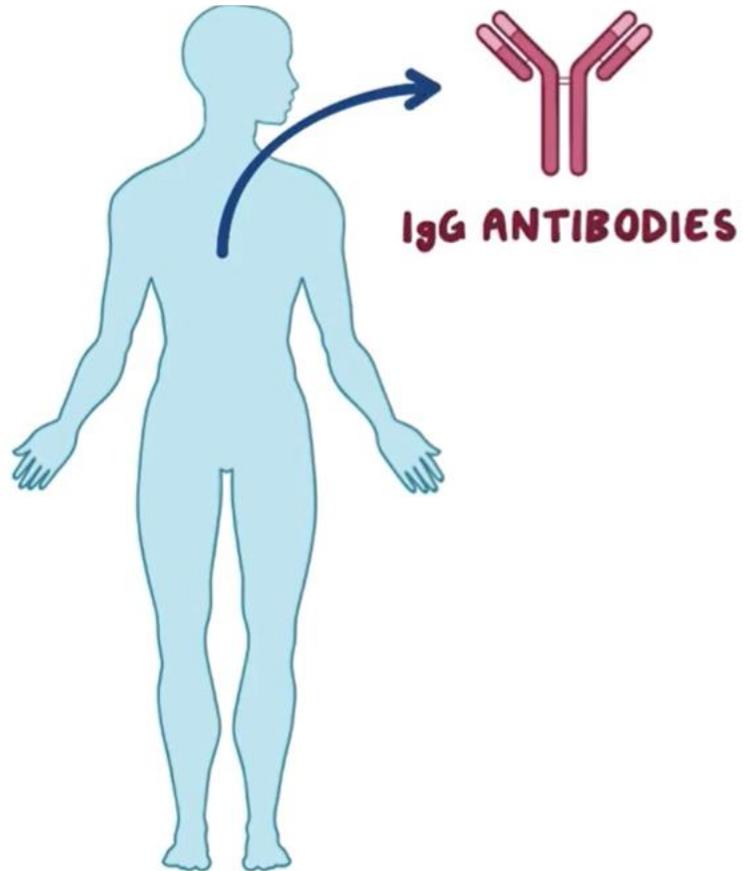
# TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

Respuesta inmune

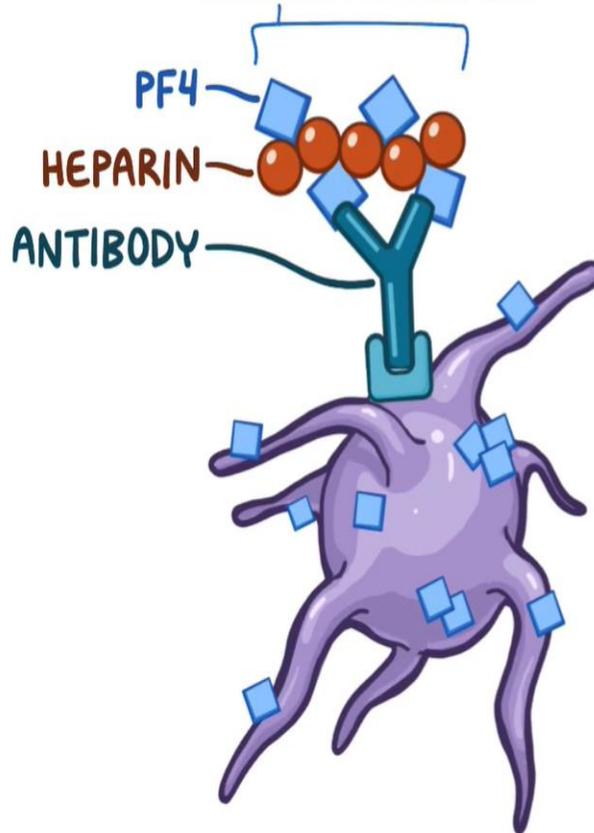


# TROMBOPENIA ASOCIADA A LA HEPARINA

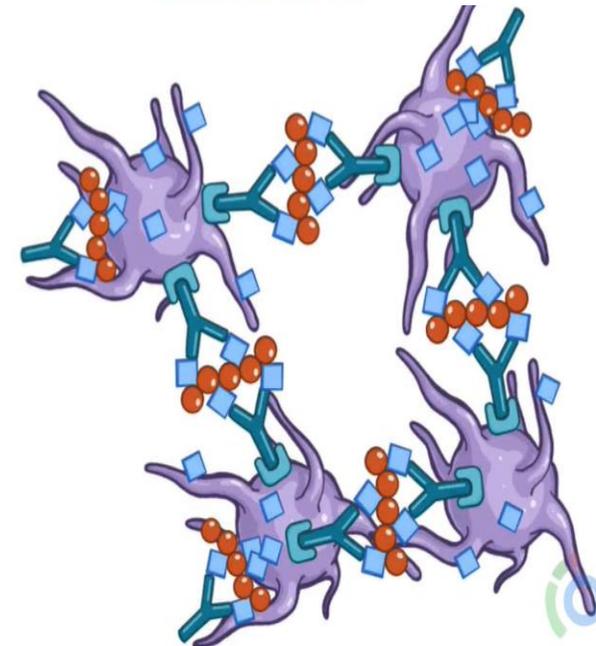
Respuesta inmune



IMMUNOGENIC



FORMING  
CLOTS



# FISIOPATOLOGIA DE LA HIT

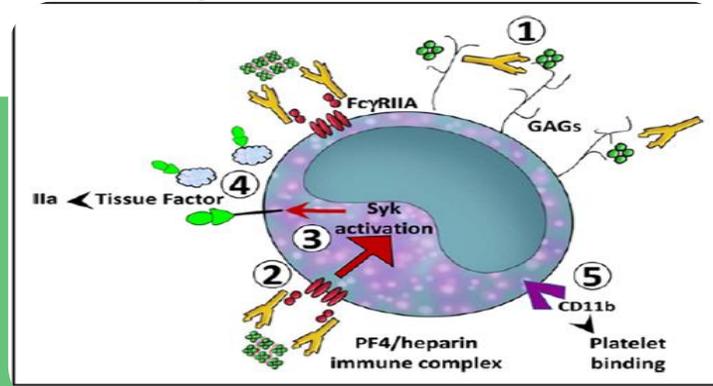
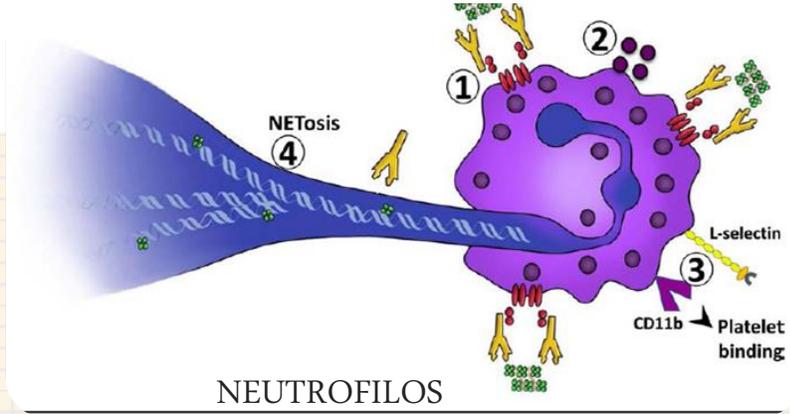


Figure 2. Monocyte contributions to thrombosis.

MONOCITOS  
FACTOR TISULAR

ACTIVACION  
PLAQUETAR  
MICROPARTICULAS

PF4  
NEUTRALIZACION  
HEPARINA

TROMBOSIS  
CON TFO  
HEPARINA

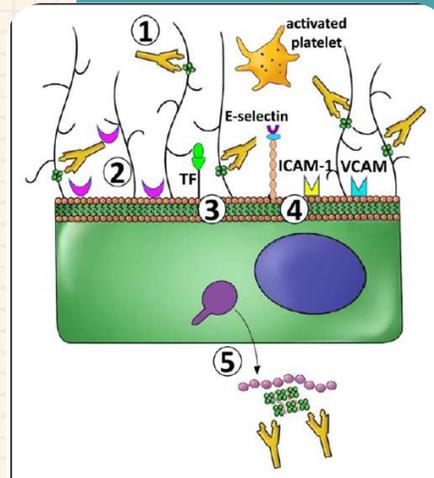
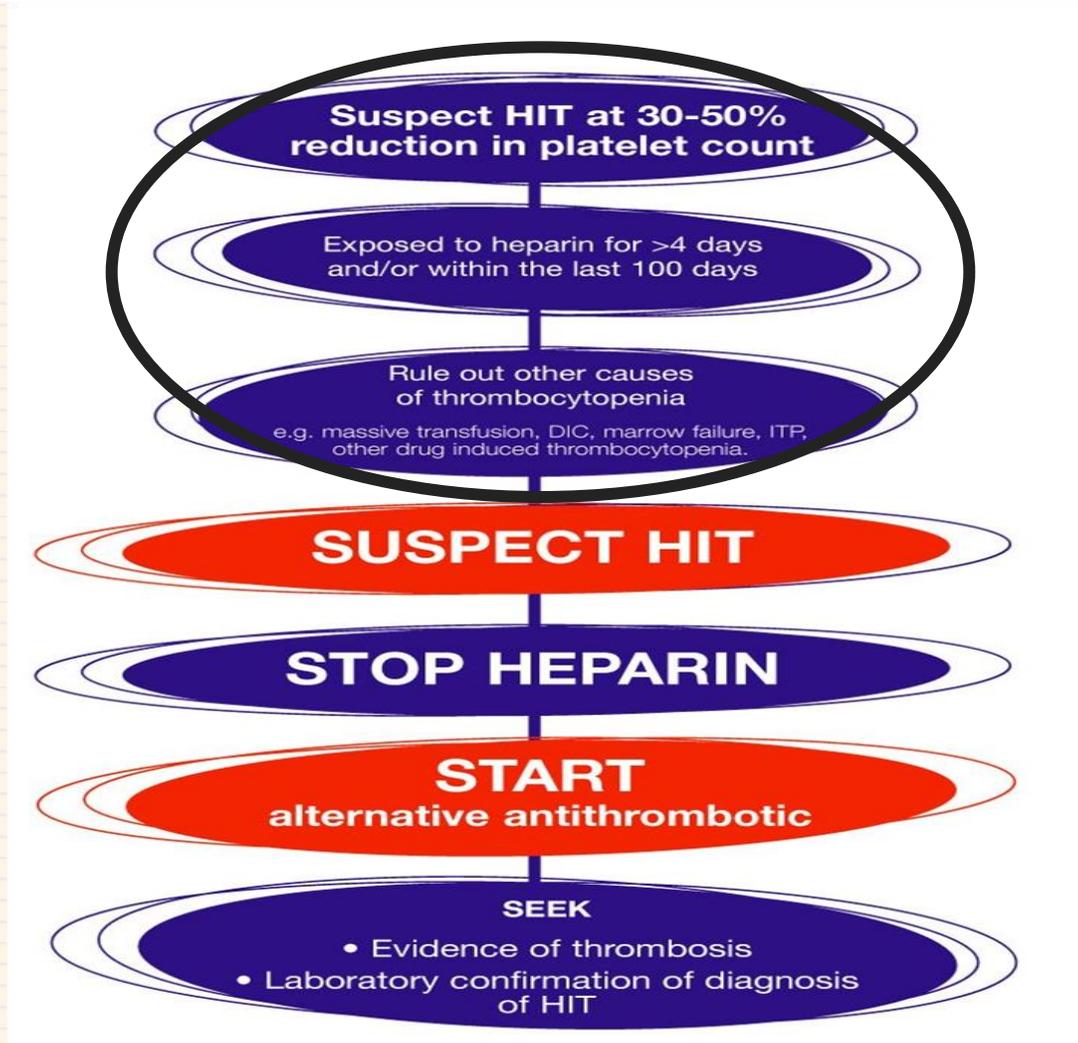


Figure 4. Endothelial cell contributions to thrombosis.

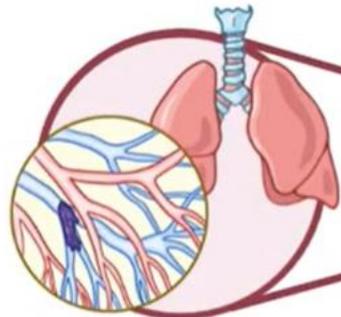
Gowthami M. Arepally , Anand Padmanabhan  
Heparin-Induced Thrombocytopenia  
A Focus on Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021  
41:141–152. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315445

# SECUENCIA DE MANEJO CLÍNICO

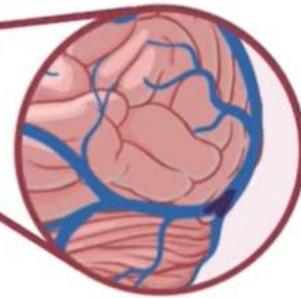


# HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)

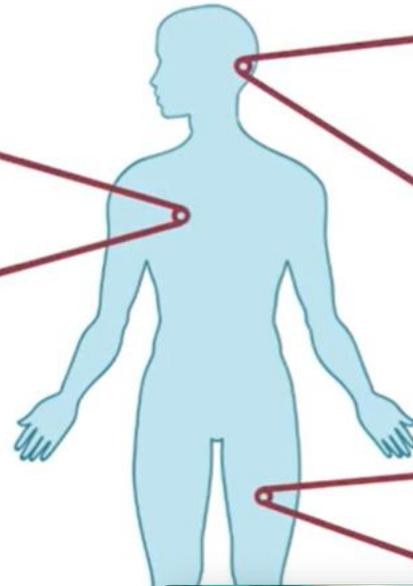
ABNORMAL CLOTS → THROMBOTIC EVENTS



PULMONARY EMBOLISM



CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS



\* LESS COMMON:

ARTERIAL THROMBOSIS

~ LIMB GANGRENE

~ STROKE

~ MYOCARDIAL INFARCTION



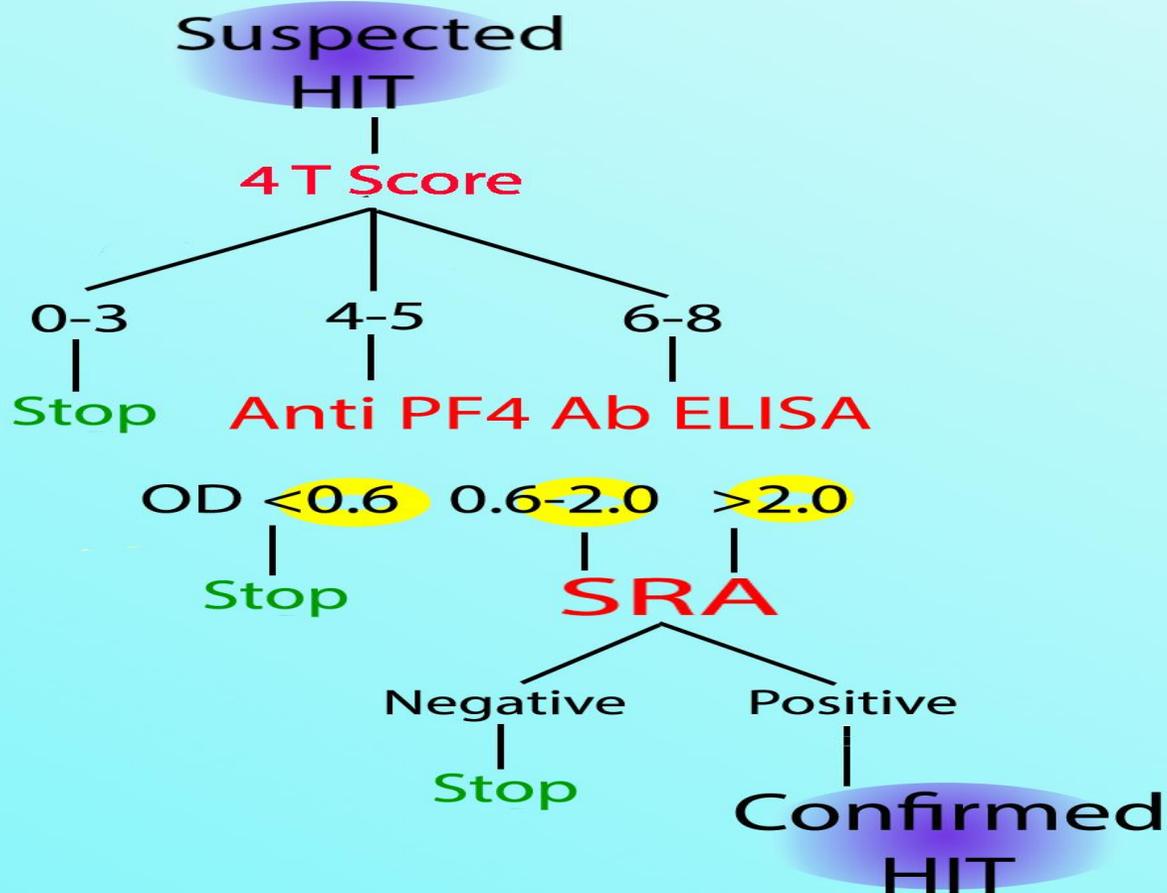
DEEP VEIN THROMBOSIS

# 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 <sup>9</sup> / l.	Desc relativo 30-50% o nadir 10-19x 10 <sup>9</sup> / l.	Desc relativo > 30% o nadir < 10x10 <sup>9</sup> / 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.

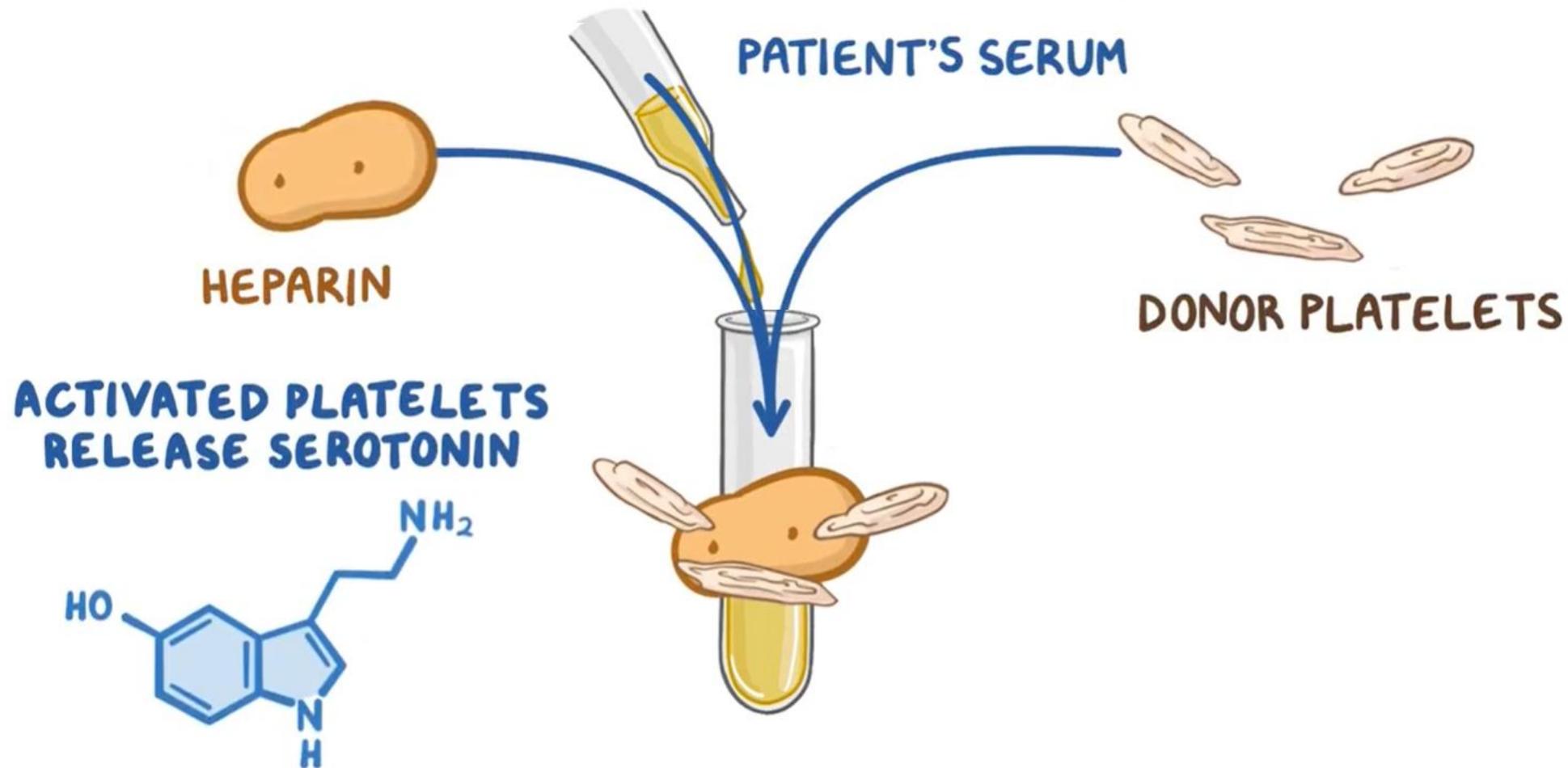
- **Serotonin release assay (SRA) is the gold standard for diagnosis currently.**

- 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

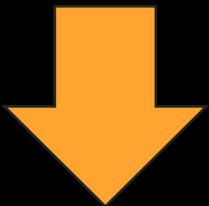
# TEST DE LIBERACIÓN DE SEROTONINA

## SEROTONIN RELEASE ASSAY

GOLD STANDARD



**PARAR LA HEPARINA  
NO ES SUFICIENTE**



**INICIAR ANTICOAGULACIÓN  
ALTERNATIVA**



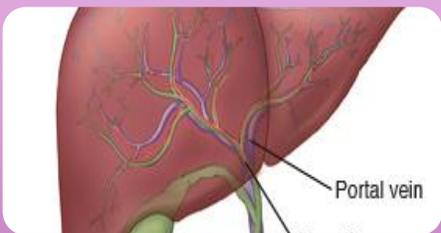
# TRATAMIENTO



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

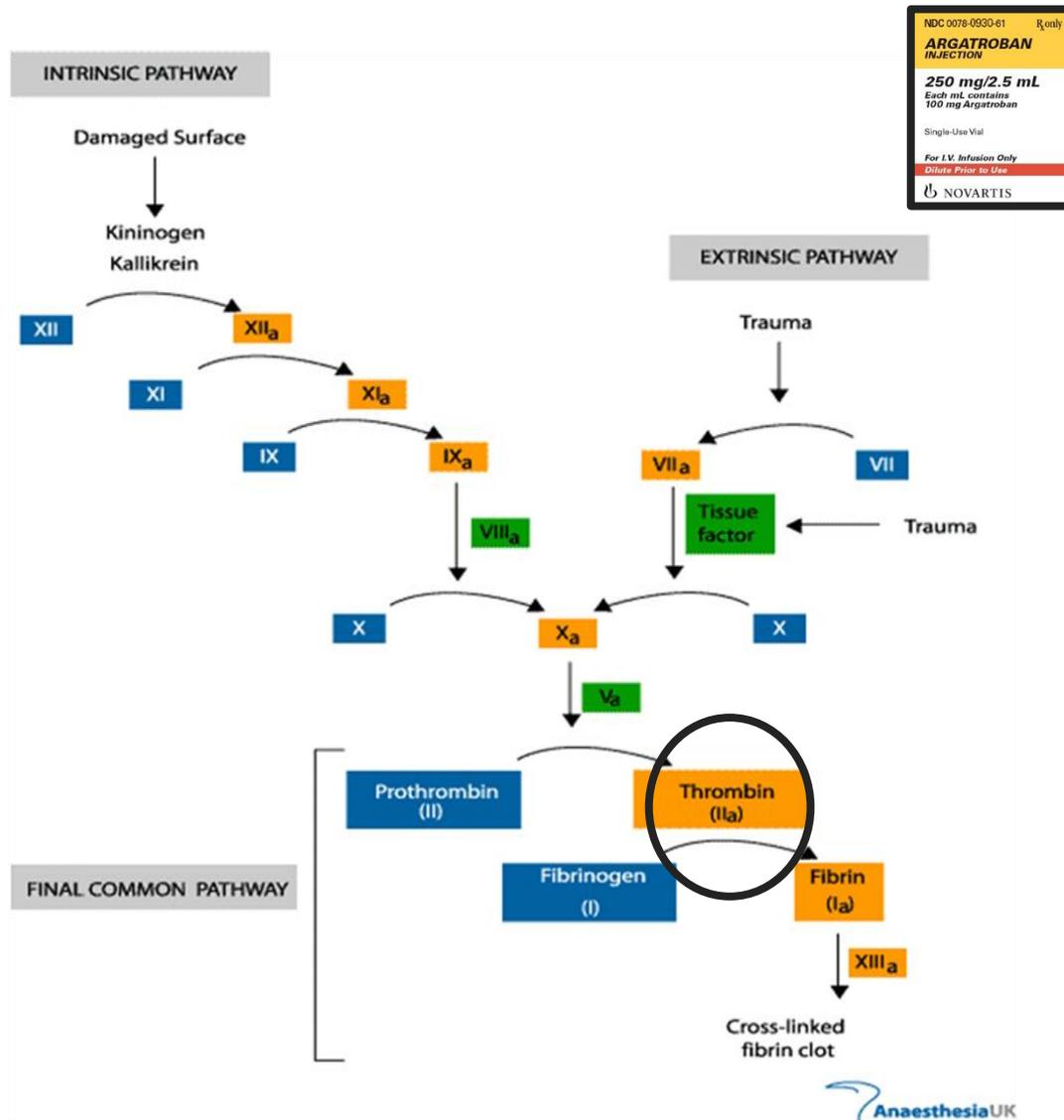
## TENED EN CUENTA...

**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.

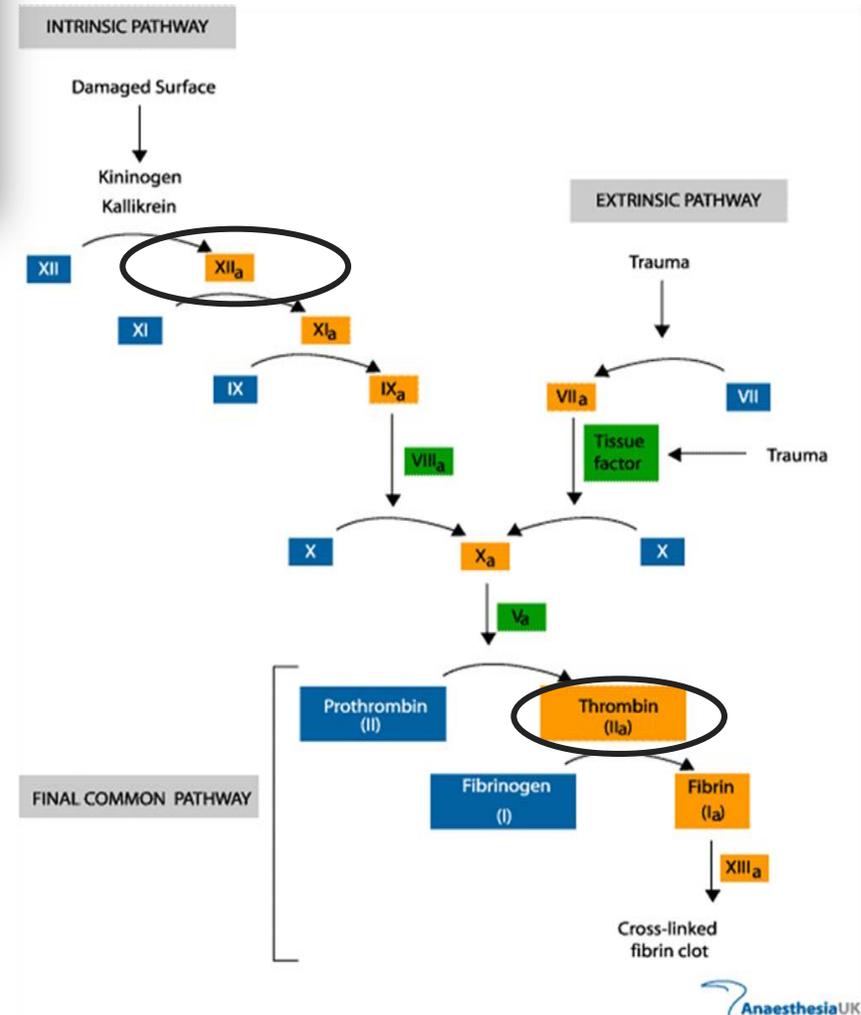
Eliminación renal y enzimática.

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 esta recomendado el uso de trasfusiones de plaquetas por 5 razones:**

La trombopenia es debida aún rápido consumo

**Sin embargo, en estudios observaciones 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 Gettings<sup>1</sup>, Kathryn A Brush<sup>2</sup>, Elizabeth M Van Cott<sup>3</sup> and William E Hurford<sup>1</sup>

## **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