

Trombos gigantes intracavitarios secundarios a un «síndrome de trombocitopenia-trombosis inducido por heparina»

José Antonio Fernández Ratero, José María Ayuela Azcárate, Carlos Alexandre Fernández de Almeida*, Jesús Aldea Martínez**, José Luis Fernández Fernández y Arturo Zabalegui Pérez

Servicio de Medicina Intensiva, *Sección de Cardiología y **Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Yagüe. Burgos.

cardiopatías / ecocardiografía transesofágica / heparina / reacciones adversas a medicamentos / trombocitopenia / trombosis

La trombopenia secundaria a la heparina es relativamente frecuente; sin embargo, el síndrome de trombosis-trombocitopenia inducido por heparina lo es mucho menos y se caracteriza por una alta mortalidad. Presentamos un caso de síndrome de trombopenia-trombosis inducido por heparina con formación de trombos en las cavidades cardíacas. Se discuten sus mecanismos fisiopatológicos, se destaca la importancia de la sospecha clínica ante la presencia de trombos en lugares poco habituales o resistentes a la terapia anticoagulante habitual o trombosis de repetición en un paciente anticoagulado con heparina sódica intravenosa. Se plantea la complejidad del tratamiento, así como la utilidad de la ecografía transesofágica tanto en el diagnóstico de los trombos en las cavidades cardíacas como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Heparina. Trombopenia. Trombosis. Ecocardiografía transesofágica.

GIANT INTRACAVITARY THROMBI SECONDARY TO «HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA AND THROMBOSIS SYNDROME»

The secondary thrombocytopenia to heparin is not unfrequently seen; nevertheless the heparin induced thrombocytopenia-thrombosis is much less frequent and associated to high mortality. We show one heparin induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome with developed thrombi in the cardiac cavities. Its physiopathologic mechanism was reviewed, the importance of clinic suspicion in the presence of: thrombi in a rather unusual place, thrombi resistant to the common anticoagulant therapy, thrombosis repetition or thrombosis in a person with anticoagulant therapy by heparin. The complexity of its treatment, as well as the transesophageal echocardiography utility in diagnostics of thrombus on cardiac cavities, and its relationship with the reaction to the treatment, is discussed.

Key words: Heparin. Thrombocytopenia. Thrombosis. Transesophageal echocardiography.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 269-272)

INTRODUCCIÓN

Aunque el mecanismo de acción de la heparina es bien conocido, no ocurre así con algunos de sus efectos secundarios y complicaciones. La trombopenia secundaria a la heparina (HIT) es relativamente frecuente durante el tratamiento con ésta, oscilando entre el 5 y el 30% de los pacientes que la reciben¹. El síndrome de trombosis-trombocitopenia inducido por heparina (HITTS) es mucho menos habitual (el 1-5% de los

pacientes con HIT), y su importancia radica en la alta mortalidad que presenta (30%)², al predisponer, de modo paradójico, a la trombosis.

CASO CLÍNICO

Varón de 70 años de edad, con antecedentes personales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardíaca leve-moderada. Fue ingresado en el servicio de medicina interna con la sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar (TEP), por lo que se inició tratamiento anticoagulante con heparina sódica porcina intravenosa en perfusión continua (Heparina-Leo®), con la finalidad de mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) entre 70 y 120 s. Entre las pruebas complementarias des-

Correspondencia: Dr. J.A. Fernández Ratero. Servicio de UCI. Hospital General Yagüe. Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos.

Recibido el 29 de enero de 1998.

Aceptado para su publicación el 29 de mayo de 1998.

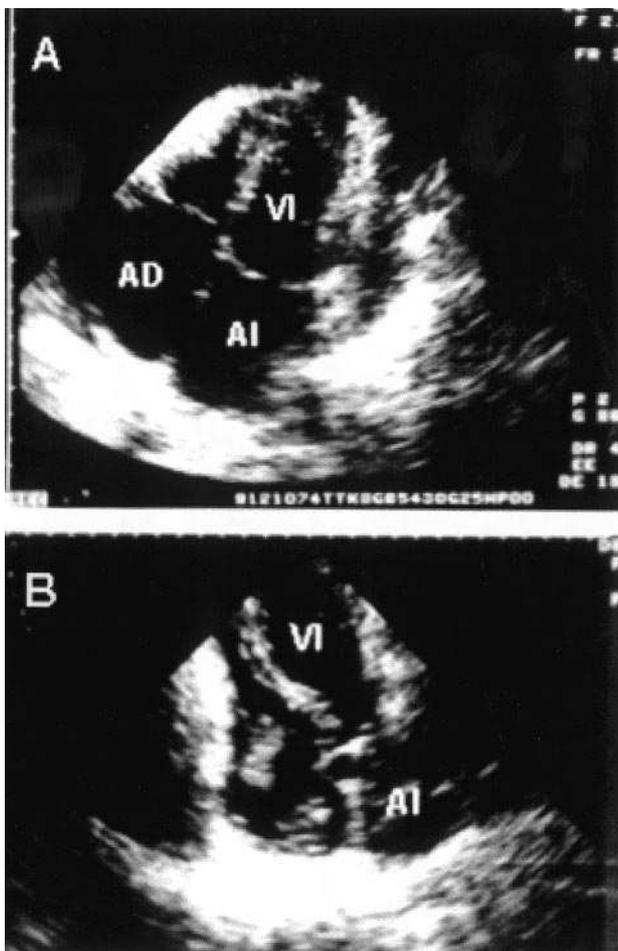


Fig. 1. Imagen ecocardiográfica transtorácica en plano apical de cuatro cámaras al ingreso en la que se observan las cavidades cardíacas libres de trombos (A); coincidiendo con la ETE de la figura 3, se observa la presencia de un trombo en ETT que prolapsa en ventrículo derecho (B); ETE: ecocardiografía transesofágica; ETT: ecocardiografía transtorácica.

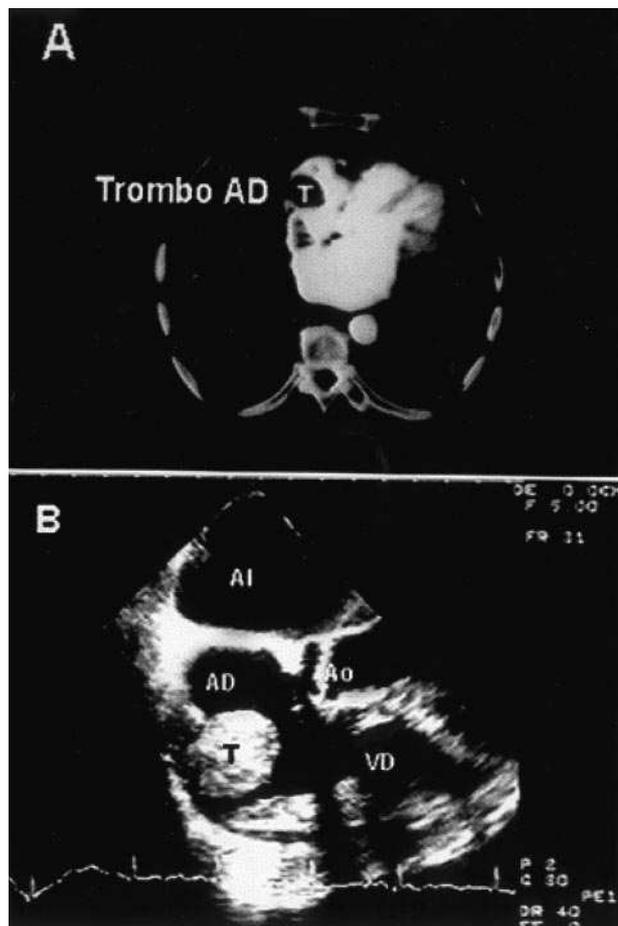


Fig. 2. Imagen de TAC (A) y ecografía transesofágica de cuatro cavidades, en la que se observa un gran trombo (T) en la aurícula derecha (B); AI: aurícula izquierda; AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; Ao: aorta; TAC: tomografía axial computarizada.

tacaba una flebografía compatible con trombosis femoral superficial. En la gammagrafía de ventilación-perfusión realizada posteriormente se observó un patrón de baja probabilidad y en la ecocardiografía transtorácica (ETT) no se objetivaron signos directos (presencia de trombos en cavidades derechas o arteria pulmonar), ni indirectos (signos de hipertensión pulmonar) (fig. 1).

Dieciocho días más tarde y 72 h después de ser suspendida la heparina por trombocitopenia no filiada, ante la presencia de molestias abdominales continuas inespecíficas, intolerancia digestiva y alteración de las enzimas hepáticas, se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal ampliada al tórax, en la que se evidenció una imagen hipodensa en la aurícula derecha (AD) compatible con un trombo. Una nueva ETT complementada con ecografía transesofágica (ETE) permitió identificar un trombo móvil de grandes dimensiones en la AD parcialmente adherido a su pared

posterior, con arterias pulmonares centrales permeables (fig. 2). Se decidió su ingreso en la UCI, en la que se inició tratamiento fibrinolítico con urocinasa en perfusión intravenosa continua a dosis de 4.400 U/kg/h durante 24 h. Treinta y seis horas después, la situación hemodinámica se mantenía estable, comprobándose por ETE la disminución del tamaño del trombo, aunque sin llegar a desaparecer y fue trasladado a su servicio de procedencia.

Cuatro días más tarde reingresó en la UCI por insuficiencia cardiorrespiratoria severa. Ante la resolución espontánea de la plaquetopenia, la persistencia de la clínica respiratoria y la no sospecha del HITTS, se había reintroducido la heparina. Una nueva ETE en ese momento evidenció una imagen compatible con trombo gigante que ocupaba gran parte de la cavidad de la AD, introduciéndose parcialmente en ventrículo derecho durante la diástole (fig. 3). Se reinició el tratamiento fibrinolítico con urocinasa, obteniéndose gran

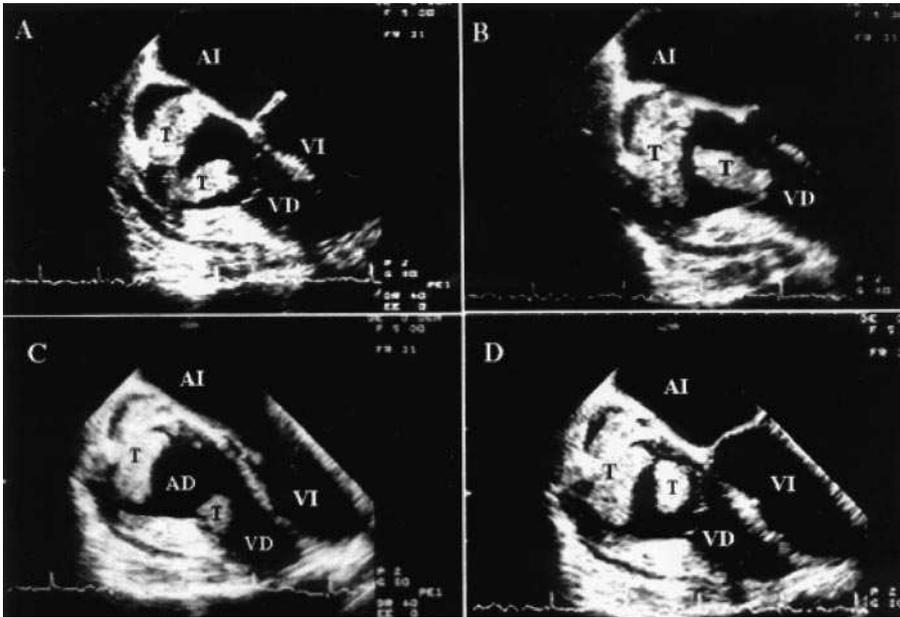


Fig. 3. Trombo adherido a la pared posterolateral de aurícula derecha que flota parcialmente en su interior en telesístole (A) y penetra a través de válvula tricúspide en ventrículo derecho durante la diástole (B y C) para ocupar casi completamente su cavidad durante la sístole (D). Abreviaturas como en la figura 2.

mejoría clínica; sin embargo, 48 h más tarde falleció súbitamente. En la autopsia se observaron dos trombos de 6 cm de diámetro máximo, que ocupaban ambas aurículas y que se adherían a su pared, así como oclusión basal de ambas arterias pulmonares.

El análisis del recuento de plaquetas durante su estancia fue muy significativo. Al ingreso se constataron 400.000/ μ l, que descendieron a 15.000/ μ l a los 15 días de iniciar la terapia anticoagulante con heparina. Tres días después de suspender ésta, las plaquetas se elevaron hasta 125.000/ μ l y con su reintroducción volvieron a descender hasta 60.000/ μ l.

COMENTARIO

Ante la presencia de trombos en lugares poco habituales o resistentes a la terapia anticoagulante, trombos de repetición a cualquier edad o trombosis en una persona joven, debe plantearse el diagnóstico de un síndrome de hipercoagulabilidad, cuyo punto de partida debe ser la sospecha clínica. Puesto que los tres primeros supuestos coinciden con el caso comentado, es obligado efectuar este diagnóstico diferencial.

La mayor dificultad para diagnosticar un HITTS se debe al desconocimiento de su existencia³. Sin embargo, ya que el diagnóstico y el tratamiento son difíciles, es fundamental un alto índice de sospecha clínico, dado que la suspensión inmediata de la heparina es la medida más útil y un punto en el que toda la bibliografía médica coincide.

Existen dos formas de trombopenia inducida por la heparina. La primera de ellas se presenta aproximadamente en el 15% de los pacientes a los que se les administra, se caracteriza por aparecer en los días inmediatos al inicio del tratamiento y desaparece a los

pocos días sin necesidad de suspender su uso; parece ser el resultado de una hiperagregabilidad plaquetaria temporal con secuestro periférico y sin repercusiones clínicas. La segunda forma ocurre habitualmente entre el sexto y duodécimo día del tratamiento; se trata de un proceso en el que la inmunoglobulina G antiheparina se fija a determinantes antigénicos de ésta, formando un complejo inmune que se une a la superficie de las plaquetas a través del factor 4; la consecuencia última es la activación plaquetaria⁴.

El diagnóstico de este cuadro es fundamentalmente clínico y se basa en los siguientes criterios³: a) desarrollo de trombocitopenia menor de 100.000/ μ l durante el tratamiento con heparina; b) normalización del número de plaquetas tras su retirada; c) presencia de complicaciones trombóticas, y d) exclusión de otras causas de trombocitopenia.

Aunque el test de agregación plaquetaria inducido por la heparina puede ayudar a la confirmación diagnóstica, un test negativo no puede ser usado para excluir el síndrome, puesto que la sensibilidad es baja, de alrededor del 36%⁵.

En el caso descrito, la evolución de las plaquetas (con evidente relación entre la administración en dos ocasiones del fármaco y la aparición en las dos veces de trombopenia) y la existencia de trombos en las cavidades cardíacas cuando previamente éstas se encontraban libres, como demostraba la ecocardiografía inicial, fundamentan el diagnóstico.

La actitud terapéutica es igualmente compleja. Lo primero y fundamental es la retirada de la heparina ante la sospecha clínica, pero surgen las dudas ante el tratamiento posterior. Son múltiples las comunicaciones en los últimos años a este respecto, y se han utilizado multitud de productos: antiagregantes plaquetarios,

dextrano, análogos de las prostaglandinas, inmunoglobulinas intravenosas y diferentes trombolíticos. Recientemente ha sido utilizado por varios autores el Ancrod⁶, fibrinolítico natural derivado de una variedad de serpiente malaya (*Agkistrodon Rhodostoma*).

En nuestro caso usamos urocinasa con buenos resultados iniciales tanto clínicos como ecocardiográficos. La heparina se suspendió inmediatamente, como medida preventiva de eventual hemorragia, al objetivarse trombopenia importante, y no como sospecha de HITTS, motivo por el que se reintrodujo cuando las plaquetas se normalizaron.

Aunque la relación de HITTS y heparina de bajo peso molecular es despreciable⁷ no se aconseja usarla como terapia del síndrome dada la reactividad cruzada de ambos tipos de heparina.

Clínicamente los fenómenos trombóticos pueden manifestarse de muy diferentes formas: embolismo pulmonar, necrosis mesentérica, accidentes cerebrovasculares o trombosis en las extremidades. La ETE puede usarse para el diagnóstico, valorar la extensión del proceso trombótico, monitorizar la respuesta al tratamiento médico y servir de guía para su duración⁸. En nuestro caso, la ETE fue de utilidad igualmente como método diagnóstico y para valorar la respuesta al fibrinolítico.

CONCLUSIONES

1. La trombosis en relación con el uso de la heparina como anticoagulante deberá tenerse presente en el algoritmo del diagnóstico diferencial de los síndromes de hipercoagulabilidad.

2. Debemos extremar la vigilancia del recuento de plaquetas en todo paciente tratado con heparina.

3. La primera medida y fundamental en el HITTS es la suspensión definitiva de la heparina.

4. La ETE es una técnica útil en el diagnóstico y seguimiento evolutivo del HITTS, cuando los trombos afectan a cavidades cardíacas y grandes vasos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ansell JE, Price JM, Surendra S, Beckner RR. Heparin-induced thrombocytopenia: what is the real frequency? *Chest* 1985; 88: 878-882.
2. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 535-540.
3. Munver R, Schulman IC, Wolf DJ, Rosengart TK. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: presentation after cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1.764-1.766.
4. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, Hayward CPM, Denomme GA, Horsewood P. Immunoglobulin G from patients with heparin induced-thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994; 83: 3.232-3.239.
5. Kelton JG, Sheridan D, Brian M, Powers PA, Turpie AG, Carter CJ. Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet aggregating factor in patients with suspected heparin associated thrombocytopenia. *J Clin Lab Med* 1984; 103: 606-612.
6. Brennan MB, Mac Kean GL. Heparin-induced thrombosis treated with Ancrod. *CJS* 1994; 37: 161-163.
7. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M. Heparine-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995; 332: 1.330-1.335.
8. Elliott LD, Lichtenberg R, Johnson SA, Lewis BE. Diagnosis and management of right atrial thrombus in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome with transesophageal echocardiography and thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1996; 131: 1.227-1.229.