A microscopic view of red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape and reddish color. The cells are densely packed and appear to be in motion, with some showing slight deformation. The background is a dark, reddish-brown color, providing a high contrast for the lighter-colored cells.

Caso clínico: trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Constanza Salazar
Carol Valdivia
David Campany

20/05/2011

Varón de 75 años que ingresa en urgencias por fiebre (**38.3°C**) y bacteriemia sin foco aparente. Taquipnea. Exploración inicial anodina.

ANTECEDENTES:

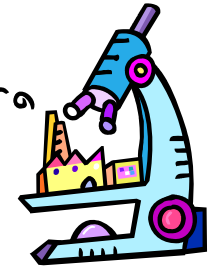
- 1. Diabetes mellitus tipo II**
- 2. Fibrilación auricular crónica.**
3. Carcinoma vesical intervenido en 2005.
4. Hipertrofia benigna de próstata.
5. **Trombosis venosa profunda en EID:** abril 2011. Tratamiento anticoagulante.
- 6. Isquemia intestinal segmentaria de íleon distal** (ingresado en S. de Digestivo del 20/04/2011 al 17/05/2011). **Fiebre** durante el ingreso: hemocultivos (-). Tratamiento con meropenem (10 días) y **enoxaparina 70 mg/12h**.

Medicación habitual

- Insulina glargina 20 UI/Cena
- Metformina 850 mg: 1-1-1
- Amiodarona 200 mg/día, excepto sábado y domingo
- Ácido acetilsalicílico 100 mg/día
- Tamsulosina 0.4 mg/24h
- Enoxaparina 70 mg/12 h que estaba pendiente de pasar a Sintrom[®]



Datos clínico-analíticos (20/05/11)



FC: 70 bpm; FR: 14 rpm

TAS: 116 mmHg; TAD: 58mmHg;

T^a axilar: **38,3°C**

Hb: **11.1** g/dL(13.1 - 16.3)

Leucocitos: **15x 10E9/L** (4.9-9.3)

Plaquetas: **145.1x10E9/L**

(147.0 - 386.0)

Urea: 26 mg/dL

Creatinina: 1.04 mg/dL

Sodi: 137.5 mmol/L (136.5 - 145)

Potassi: 4 mmol/L (3.72 - 4.84)

T. de Quick (%): **61%** (78 – 110)

T.de Quick (seg): **21.5** seg

T. de Quick (INR): **1.64**

TTPA (pacient): **50.7 seg** (21-36)

TTPA (testimoni) 29.0 seg

TTPA (Ratio): **1.8** (0.8 - 1.2)

Fibrinògen: 2.6 g/L (2.3 - 3.2)

VSG: **86** mm/1 h (< 15)

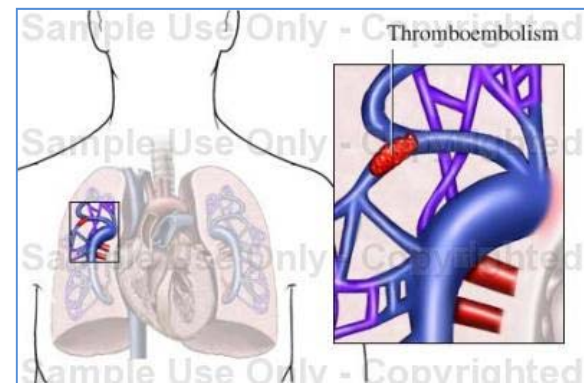
Hemocultivos: (-)

Evolución en urgencias (20.05.11)



- Dísnea de comienzo súbito, taquipnea, acrocianosis, saturación 86-88%, tonos cardíacos arrítmicos.
- **GSA:** pH: 7.33 (7.35-7.43), pCO₂: 43 (40-52), pO₂: **35** (~50), glucosa: 177 mg/dL → **INSUF. RESPIRATORIA HIPOXÉMICA** (ligera acidosis respiratoria) con alto requerimiento de oxígeno
- Se administró bicarbonato 1/6 M, se recogió muestra para hemocultivos e inicio de meropenem 1 g/8 h).
- Angio-TAC toraco-abdominal:
trombosis arterial y venosa, con TEP, infartos pulmonares y signos de insuficiencia cardíaca derecha y de émbolos sistémicos hepatoesplénicos.

**TEP MÚLTIPLE BILATERAL CON
INSUFICIENCIA CARDÍACA
ESTANDO EN TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE
(enoxaparina 70 mg/12 h)!!!!!!**



21/05/2011



- Ingreso en **Unidad Coronaria**
- Inicio **heparina sódica**
(**bolus** 80 UI/kg ó 5000 UI + **perfusión** 1300 UI/h ó 18 UI/kg/h que después se ha de modificar en función de TTPa)
- Se mantiene AAS
- Se descarta origen infeccioso.
- Se pide estudio de trombofilia, ANAS (anti-DNA) para descartar posible origen autoinmune.

- **Ecocardiograma** (21/05/11):

trombo (39x30 mm) en AD, AD y VD dilatados, regurgitación mitral y aórtica mínimas (+1), regurgitación tricuspídea moderada (+2)

- Persiste leucocitosis y nuevos picos febriles.

- Progresión insuficiencia respiratoria



traslado a UCI (23/05/2011)



Nuevo episodio trombótico, hipoxemia, en tratamiento con heparina sódica, se sospechó de trombosis asociada a **Ac anti-PF4-heparina**, leve trombopenia (mín. **125.000 plaquetas**).

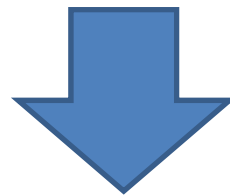


26/05/11: Se suspendió tratamiento con heparina y se inicia **LEPIRUDINA**. Se solicitan **Ac anti-PF4-heparina**.



Estabilización del paciente.
El **31/05/11**, por recomendación de Hematología se cambia lepirudina por **FONDAPARINUX 7.5 mg/24 h.**

02/06/11 sale de UCI (a MI): Nuevo episodio de disnea en contexto de movilización y tratamiento con fondaparinux (desde el 31/05).



STOP FONDAPARINUX

Se reinicia **lepirudina** hasta conocer resultados Ac anti-PF4-heparina.

¿Qué es la TIH?

Es un desorden protrombótico de origen inmunitario desencadenado por la producción de anticuerpos con capacidad de activar las plaquetas, tras la administración de heparina.

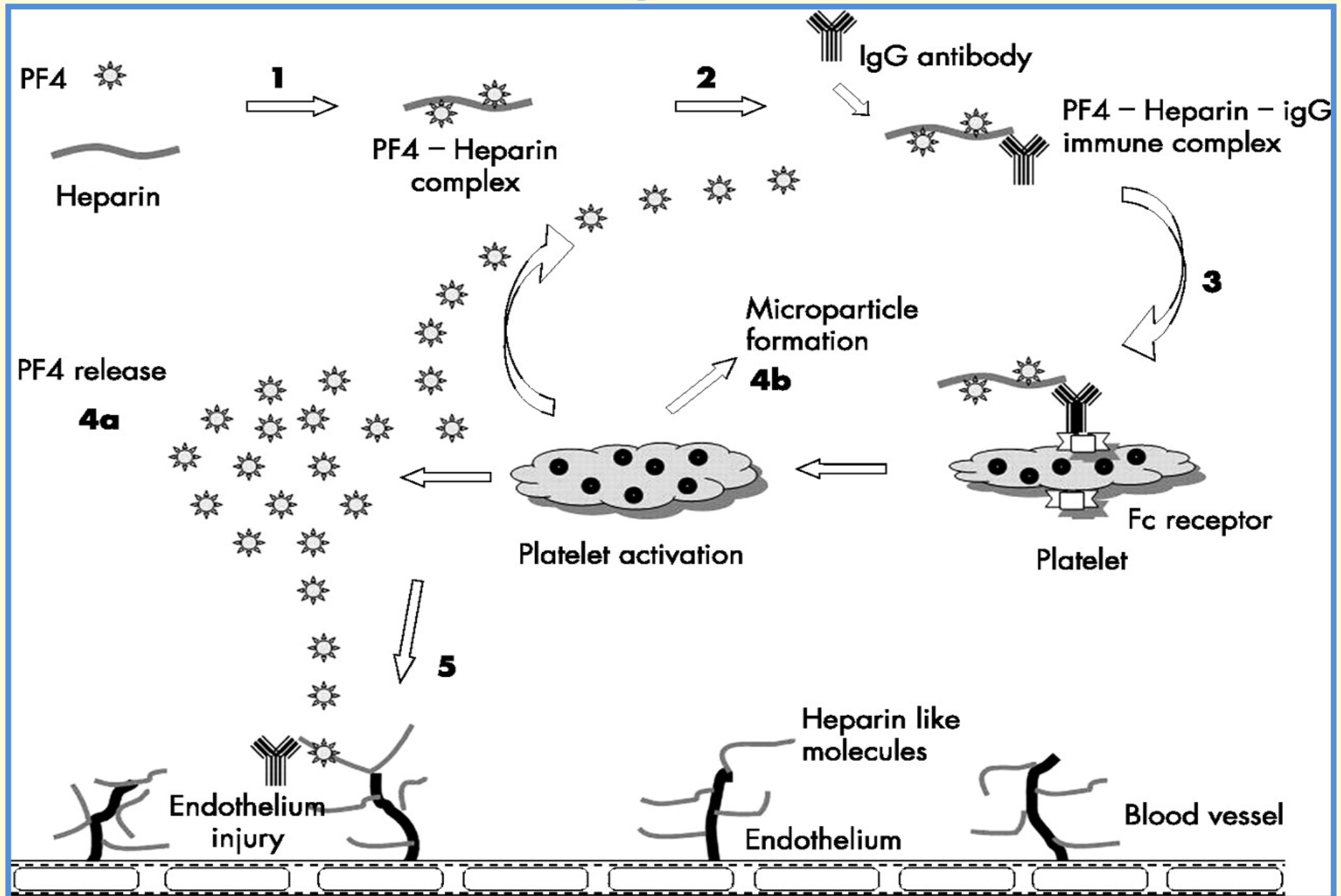
El termino HIT, se utilizó en 1969, para describir en un paciente con TEP, el desarrollo de trombocitopenia severa despues de recibir heparina.

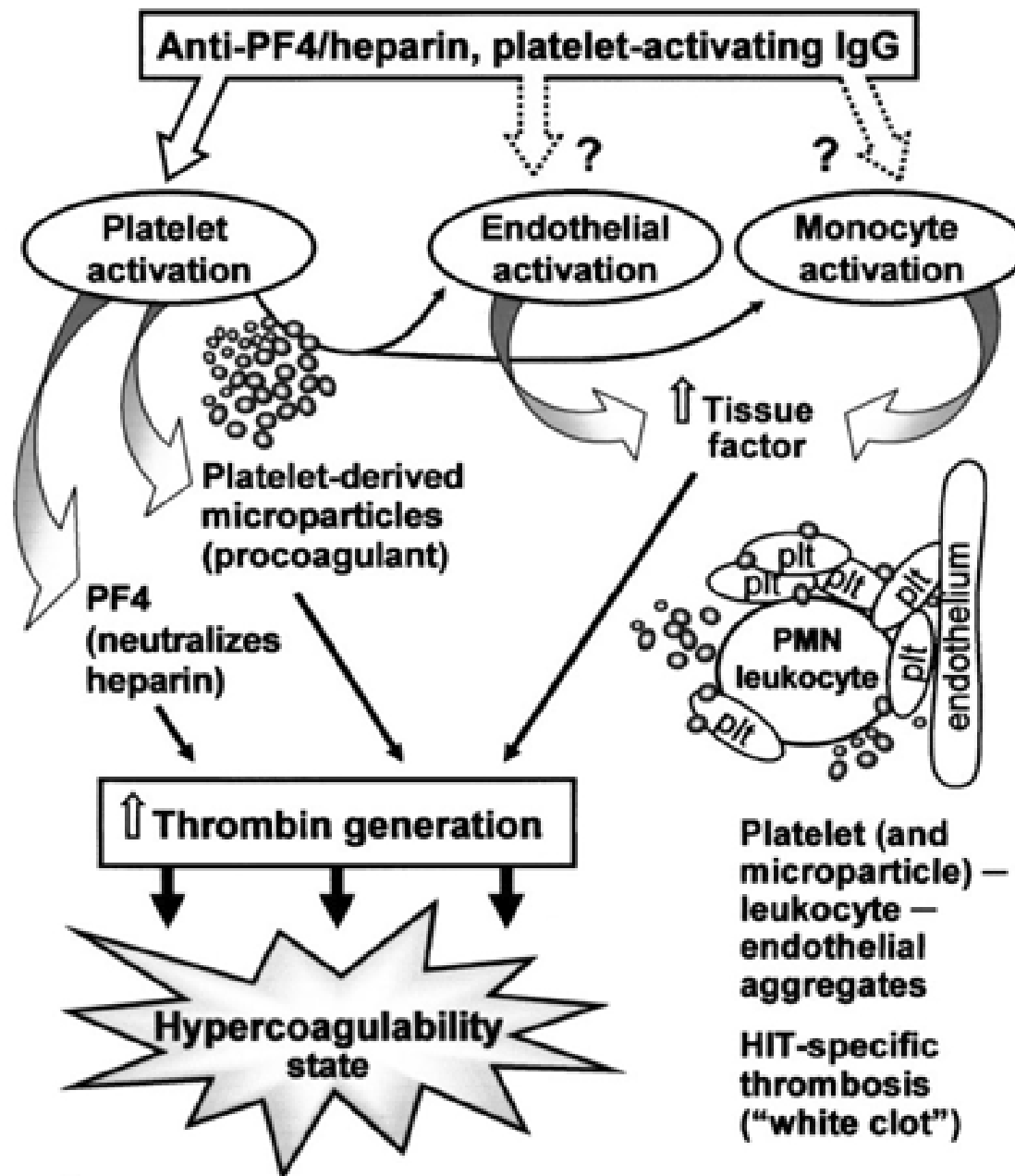


Clasificación de la TIH

T. Idiosincrática, no inmunológica o tipo I	T. Inmunológica o tipo II
<p>Incidencia 10-30%.</p> <p>Reducción del recuento plaquetar leve.</p> <p>Tiempo de desarrollo desde inicio terapia con heparina < 5 días.</p> <p>Ac ausentes.</p> <p>Riesgo de trombosis bajo.</p> <p>Manejo: observación.</p>	<p>Incidencia 2-3% (0.2% con HBPM)</p> <p>Reducción del recuento plaquetar moderado a severo.</p> <p>Tiempo de desarrollo desde inicio terapia con heparina > 5 días.</p> <p>Presencia de Ac (Ig G)</p> <p>Riesgo de trombosis alto.</p> <p>Manejo: suspender heparina y administración de terapia anticoagulante alternativa.</p>

Patogénesis





- 1) ↑ Venous and/or arterial thrombosis
- 2) ↑ Risk for warfarin-associated microvascular thrombosis, e.g., venous limb gangrene

Manifestaciones clínicas:

1) TROMBOCITOPENIA

- Plaquetas $< 150000/\mu\text{L}$ ó reducción $> 50\%$ del recuento basal.
- Primer signo en el 85-90% de los casos.
- La severidad de la plaquetopenia es el mejor predictor de muerte, amputación o progresión de las trombosis. *Kelton et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2008:471-475*
- Según la GPC de la **ACCP 2012**, el recuento de plaquetas en pacientes que reciben heparina:
 - **Riesgo de HIT $> 1\%$:** monitorizar recuento de plaquetas cada 2 – 3 días desde el día 4 al 14 (o fin de heparina, lo que suceda antes) **(GR 2C)**
 - **Riesgo de HIT $< 1\%$,** no monitorizar recuento de plaquetas. **(GR 2C)**
 - Pacientes que han recibido heparina en los últimos 100 días: determinación antes de iniciar heparina y pasadas 24 h.
 - Presencia de reacción sistémica aguda en los 30 min posteriores a la 1ª adm de heparina: hacer recuento plaquetar (HIT agudo)

Table 2—[Overview of HIT] Incidence of HIT According to Patient Population and Type of Heparin Exposure

Patient Population (Minimum of 4-d Exposure)	Incidence of HIT, %
Postoperative patients	
Heparin, prophylactic dose ^{3,4,14,25}	1-5
Heparin, therapeutic dose ²⁶	1-5
Heparin, flushes ^a	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{14,25}	0.1-1
Cardiac surgery patients ^{14,27,28,29}	1-3
Medical	
Patients with cancer ^{24,30,31}	1
Heparin, prophylactic or therapeutic dose ²⁴	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{26,30}	0.6
Intensive care patients ³²	0.4
Heparin, flushes ³³	< 0.1
Obstetrics patients ^{21,22,34,35}	< 0.1

See Table 1 legend for expansion of abbreviations.

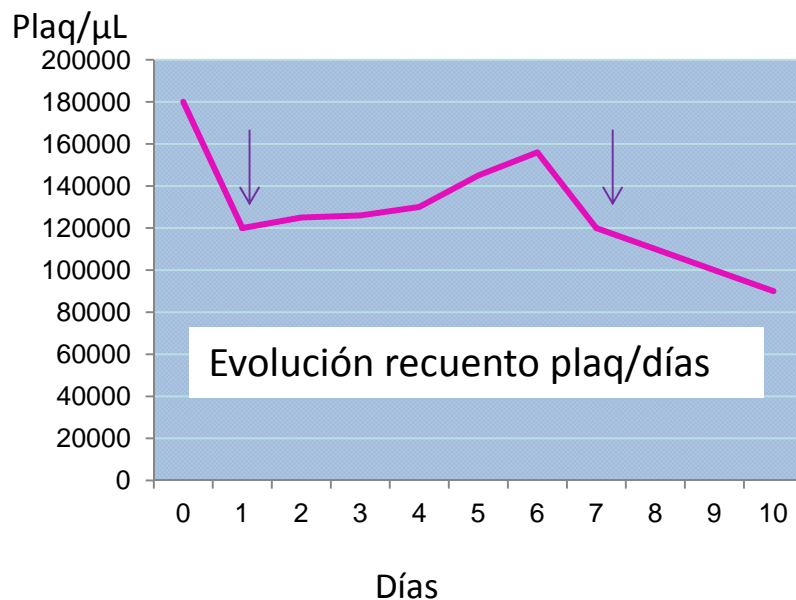
^aCase reports only.

Manifestaciones clínicas: TROMBOCITOPENIA

- Pérdidas de plaquetas durante la IQ: representan una disminución del 30%, aprox.

Warkentin et al. Arch Intern Med 2003:2518-2524

- Patrón bifásico post-IQ: disminución inicial con posterior recuperación en los 6 días post-IQ. Si se produce una posterior disminución de plaquetas → **posible TIH** → screening



Atención!!

La ausencia de trombocitopenia, cuando se producen trombos inexplicablemente en presencia de heparina o reciente administración, **NO EXCLUYE** diagnóstico de TIH.

Manifestaciones clínicas:

2) TROMBOSIS

- Es la complicación más severa de la TIH. Es impredecible.
- Cualquier localización: TVP, TEP, venosa o arterial...
- En pacientes de cirugía general: **TV>TA**
- En pacientes de c. cardiovascular: **TA>TV**

Gruel et al. Br J Haematol 2003:786-792



Otras manifestaciones asociadas a la TIH:

- **Lesiones en la piel:** eritema (\pm necrosis) en el lugar de inyección o reacciones sistémicas.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Insuficiencia adrenal: dolor abdominal, hipotensión y fiebre con disminución de plaquetas.

Diagnóstico a nivel de Laboratorio



1. Test de activación de plaquetas:

- Test de liberación de serotonina (SRA) (“gold-standard”) y HIPA (heparin induced platelet activation)
- ↑ sensibilidad y especificidad
- Metodología cara y compleja, y no siempre disponibles

2. Métodos inmunológicos (ELISA):

- Detectan anticuerpos (anti-PF4-heparina) TIH
- Rápidos, relativamente sencillos, sensibles (91-97%)
- Problema: la presencia de AC no determina la aparición de HIT.
- Baja especificidad (50%).

Conclusión:

Diagnóstico requiere **PLAQUETOPENIA + CLÍNICA + AC**

Si las plaquetas ↑ 1-3 días post-supresion de la heparina apoya el diagnóstico (normalizacion a los 7-10 días).

Estimación de la Probabilidad clínica de TIH

Para el diagnóstico, *Warkentin and Heddle*, proponen un “score clínico” previo a la solicitud de la prueba de laboratorio ante la sospecha de TIH.

TEST DE LAS 4 T's

	Score = 2	Score = 1	Score = 0
Thrombocytopenia Compare the highest platelet count within the sequence of declining platelet counts with the lowest count to determine the % of platelet fall. (Select only 1 option)	<input type="radio"/> > 50% platelet fall AND nadir of ≥ 20 AND no surgery within preceding 3 days	<input type="radio"/> > 50% platelet fall BUT surgery within preceding 3 days OR <input type="radio"/> any combination of platelet fall and nadir that does not fit criteria for Score 2 or Score 0 (eg, 30-50% platelet fall or nadir 10-19)	<input type="radio"/> < 30% platelet fall <input type="radio"/> any platelet fall with nadir < 10
Timing (of platelet count fall or thrombosis*) Day 0 = first day of most recent heparin exposure (Select only 1 option)	<input type="radio"/> platelet fall day 5-10 after start of heparin <input type="radio"/> platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin within past 5-30 days	<input type="radio"/> consistent with platelet fall days 5-10 but not clear (eg, missing counts) <input type="radio"/> platelet fall within 1 day of start of heparin AND exposure to heparin in past 31-100 days <input type="radio"/> platelet fall after day 10	<input type="radio"/> platelet fall \leq day 4 without exposure to heparin in past 100 days
Thrombosis (or other clinical sequelae) (Select only 1 option)	<input type="radio"/> confirmed new thrombosis (venous or arterial) <input type="radio"/> skin necrosis at injection site <input type="radio"/> anaphylactoid reaction to IV heparin bolus <input type="radio"/> adrenal hemorrhage	<input type="radio"/> recurrent venous thrombosis in a patient receiving therapeutic anticoagulants <input type="radio"/> suspected thrombosis (awaiting confirmation with imaging) <input type="radio"/> erythematous skin lesions at heparin injection sites	<input type="radio"/> thrombosis suspected
Other cause for Thrombocytopenia** (Select only 1 option)	<input type="radio"/> no alternative explanation for platelet fall is evident	Possible other cause is evident: <input type="radio"/> sepsis without proven microbial source <input type="radio"/> thrombocytopenia associated with initiation of ventilator <input type="radio"/> other	Probable other cause present: <input type="radio"/> within 72 h of surgery <input type="radio"/> confirmed bacteremia/fungemia <input type="radio"/> chemotherapy or radiation within past 20 days

HIT Expert Probability (HEP) Score

Clinical feature	Score
1. Magnitude of fall in platelet count (measured from peak platelet count to nadir platelet count since heparin exposure)	
a. < 30%	-1
b. 30%–50%	1
c. > 50%	3
2. Timing of fall in platelet count	
<i>For patients in whom typical onset HIT is suspected</i>	
a. Fall begins < 4 days after heparin exposure	-2
b. Fall begins 4 days after heparin exposure	2
c. Fall begins 5–10 days after heparin exposure	3
d. Fall begins 11–14 days after heparin exposure	2
e. Fall begins > 14 days after heparin exposure	-1
<i>For patients with previous heparin exposure in last 100 days in whom rapid onset HIT is suspected</i>	
f. Fall begins < 48 h after heparin re-exposure	2
g. Fall begins > 48 h after heparin re-exposure	-1
3. Nadir platelet count	
a. $\leq 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	-2
b. $> 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	2
4. Thrombosis (Select no more than one)	
<i>For patients in whom typical onset HIT is suspected</i>	
a. New VTE or ATE ≥ 4 days after heparin exposure	3
b. Progression of pre-existing VTE or ATE while receiving heparin	2
<i>For patients in whom rapid onset HIT is suspected</i>	
c. New VTE or ATE after heparin exposure	3
d. Progression of pre-existing VTE or ATE while receiving heparin	2
5. Skin necrosis	
a. Skin necrosis at subcutaneous heparin injection sites	3
6. Acute systemic reaction	
a. Acute systemic reaction after intravenous heparin bolus	2
7. Bleeding	
a. Presence of bleeding, petechiae or extensive bruising	-1
8. Other causes of thrombocytopenia (Select all that apply)	
a. Presence of a chronic thrombocytopenic disorder	-1
b. Newly initiated non-heparin medication known to cause thrombocytopenia	-2
c. Severe infection	-2
d. Severe DIC (defined as fibrinogen $< 100 \text{ mg dL}^{-1}$ and D-dimer $> 5.0 \mu\text{g mL}^{-1}$)	-2
e. Indwelling intra-arterial device (e.g. IABP, VAD, ECMO)	-2
f. Cardiopulmonary bypass within previous 96 h	-1
g. No other apparent cause	3

Manejo clínico de la TIH complicada con trombosis

1) STOP HEPARINA: *(grado recomendación 1C)*

la exposición a dosis mínimas de heparina (catéteres recubiertos) pueden desencadenar TIH.

Laster et al. Arch Intern Med 1989:2285-2287

- En pacientes con TIH muy probable o confirmada: **trasfundir únicamente en caso de sangrado activo ó si el paciente requiere IQ.**

Hay casos descritos de exacerbaciones de la trombosis por TIH tras trasfusión *(grado recomendación 2C)*.

Linkins LA, et al. Treatment and prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia; Chest. 2012;141 (2 Suppl):e495S-530S



Manejo clínico de la TIH

Linkins LA, et al. Treatment and prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia; Chest. 2012;141 (2 Suppl):e495S-530S

2) INICIAR tratamiento anticoagulante alternativo

precoz: ante HIT acompañada de trombosis o no.

- No incluye **heparinas** (las HBPM no son una alternativa a la HNF, reacciones cruzadas casi en el 100%) ni **AVK** (*grado recomendación 1C*)
- Retrasar el inicio de AVK hasta plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ (*grado recomendación 1C*) e iniciar a dosis bajas
- Si ya había iniciado AVK, en el diagnóstico de HIT, administrar vitamina K (*grado recomendación 2C*)

- *El retraso del inicio del trat AC en espera de pruebas de laboratorio, **incrementa la incidencia de trombosis hasta 10 veces** (6.1% vs. 0.6%) en comparación con el inicio temprano de un inhibidor directo de la trombina. **Greinacher et al. Blood 2000: 846-851***
- *Entre el **30-50%** de pacientes con TIH que no recibieron un AC alternativo desarrollaron trombosis en el primer mes después de suspender heparina. **Lubenow et al. Blood 2004:3072-3077***

Anticoagulantes alternativos



- **Inhibidores del factor Xa (IFXa):**

- **Danaparoido (Orgaran[®]): no comercializado, indicación TIH.**
- **Fondaparinux (Arixtra[®]): NO indicación en TIH, comercializado**
- **Rivaroxabán (Xarelto[®]): NO indicación en TIH, oral, comercializado (estudio “*in vitro*”: *Krauel et al. Blood 2011*)**

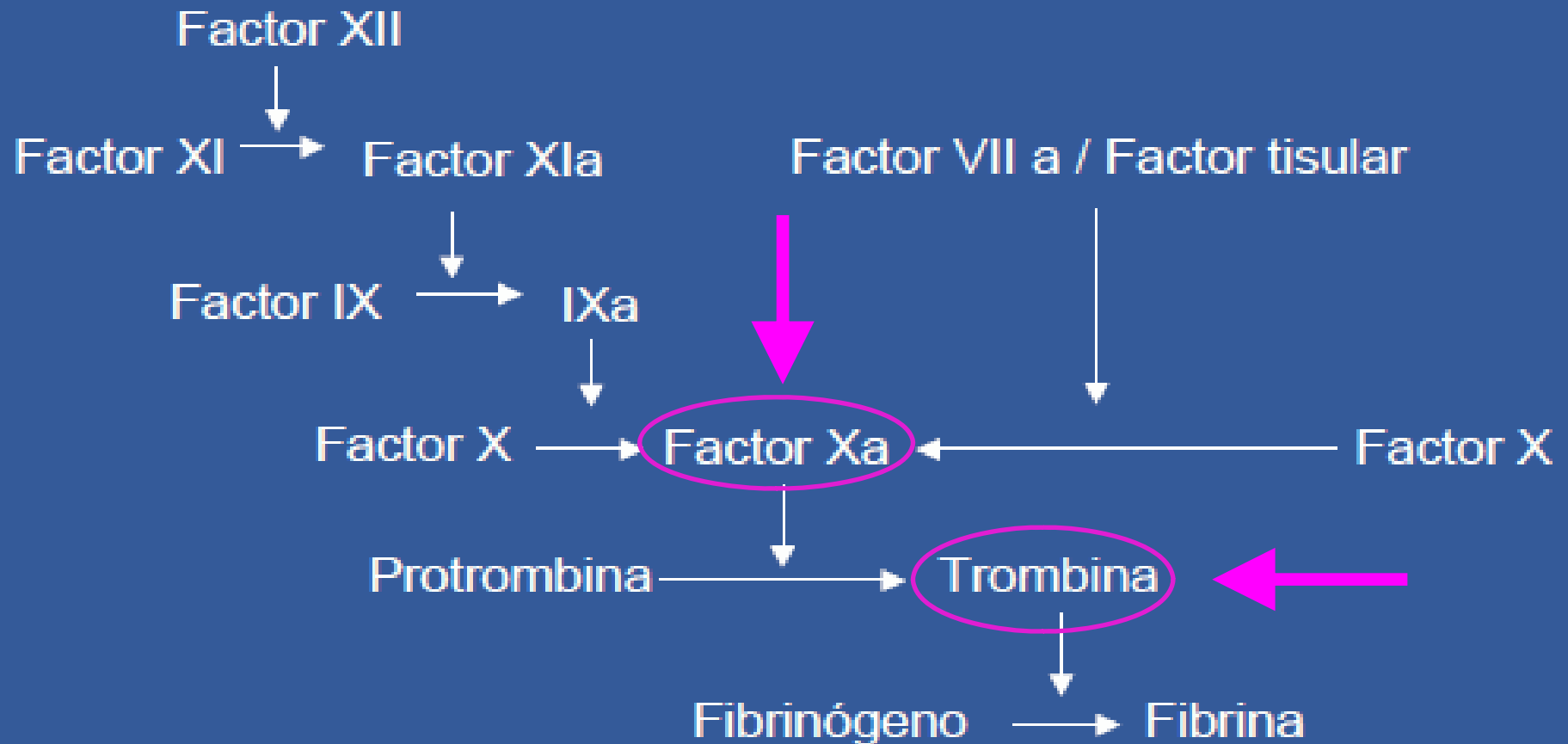
- **Inhibidores directos de la trombina (IDT):**

- **Lepirudina (Refludin[®]): retirada de mercado en UE. Indicación en TIH**
- **Argatrobán (Arganova[®]): autorizado, aún **no** comercializado en España, indicación para TIH**
- **Bivalirudina (Angiox[®]): comercializado y **no** indicación para TIH.**
- **Desirudina (Revasc[®]): comercializado, no indicación para TIH**
- **Dabigatrán (Pradaxa[®]): comercializado, **no** indicación TIH**

Cascada de la coagulación

VIA INTRÍNSECA

VIA EXTRÍNSECA



Monitorización tratamiento anticoagulante

Tiempo de Tromboplastina Parcial activada (TTPa)

- **Vía intrínseca** (factor IX y cofactores) **y común** (factores X, II y cofactores).
- Mide el efecto inhibitorio sobre **factor IIa** (sobretudo HNF).
- Valores de referencia normales: **25-30 segundos**.
- Objetivo en anticoagulación: **1.5 – 3 veces el valor basal** sin sobrepasar los 100 seg.

El TTPa no se correlaciona linealmente con las dosis de **anticoagulantes**.

Anti factor Xa: fondaparinux, danaparoides

- Mide factor antiactivado X en sangre. Disminuye linealmente en función de la cantidad de heparina plasmática.
- Niveles anti-Xa en tratamiento con HBPM: **0,5-1,0 UI/ml** (cuando se administra 2 veces al día)
- Niveles anti-Xa en tratamiento con HNF: **0,3-0,7 UI anti-Xa/ml**

Monitorización tratamiento anticoagulante

Tiempo de Coagulación Activado (ACT): Mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo en sangre fresca con un activador Rápido y sencillo.

Valores normales:

- En paciente no anticoagulado: 107 ± 13 seg.
- Durante bypass cardiopulmonar: >480 seg – 500 seg.
- Monitorización de pacientes sometidos a: cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar en ECMO (oxigenación con membrana extracorpórea), PCI, en hemofiltración o hemodiálisis.
- **Bivalirudina, argatrobán y lepirudina (IDT)** pueden ser monitorizados por el ACT.
- Menos preciso que el TTPa, se correlacionan parcialmente.

Lepirudina (Refludin®)



- **Farmacología:** Derivado recombinante de hirudina.
- **Mec. de acción:** Inhibición **irreversible** de la actividad trombogénica de la trombina.
- **Eliminación:** RENAL (exclusivamente)
- **t_{1/2}:** 60-80 min.
- **Dosis:** - **Bolus inicial (sólo si trombosis que amenace la vida):** 0,2 mg/kg
 - Tasa de infusión inicial: 0,10 mg/kg/h
 - **HIT en PCI:** 0,3-0,5 mg/kg bolus then infusion 0,12 mg/kg/h for 24 h (*Das et al. Am Heart J. 2006; 152: 19- 26*)
- **Ajustes de dosis:** En IR (ClCr < 60 ml/min).
- **Monitorización:** **TTPa** (1ª det. a las 4 h del inicio), 1 vez al día (como mínimo), TCA, TCE.
- **Precauciones:** reacciones anafilácticas (evitar bolus), ojo con AAS
- **Coste vial:** 45,5€ (ahora ya no comercializado)

Lepirudina (Refludin®): evidencia eficacia en HIT

- Dos estudios prospectivos, multicéntricos, controlados con cohortes históricas (suspensión heparina i/o AVK): redujo el endpoint combinado (muerte, amputación, o nuevas complicaciones trombóticas).

TABLE 4. Cumulative Combined Incidences of Death, New TEC, and Limb Amputation After Laboratory Confirmation of HIT*

Days After HIT Confirmation	Lepirudin (n=95)		Historical Control (n=120)	
	Patients at Risk, n	Cumulative Incidence, %	Patients at Risk, n	Cumulative Incidence, %
7	77	21.1	89	23.0
14	69	26.4	65	32.6
21	55	28.7	49	37.0
28	28	30.9	32	43.5
35	14	30.9	18	52.1

*P=0.12, log-rank test.

- Análisis de 3 estudios, 91 pacientes: lepirudina (19.8%) vs. control (29.8%) en el "endpoint" combinado (p=0.0281)

Lubenow et al. Blood 2004: 3072-3077

A: 30.9% vs. 52.1% (p=0.12) **NES**

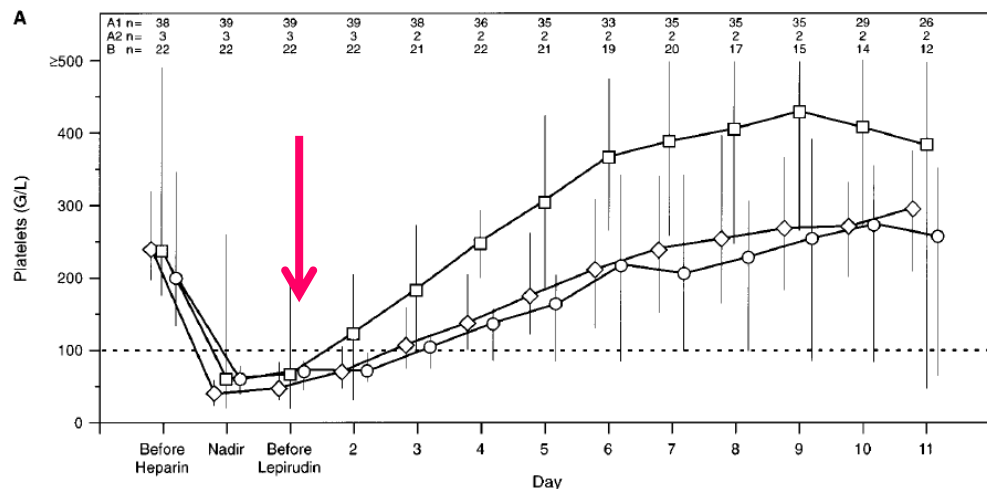
B: 25.4% vs. 52.1% p=0.014

Más sangrados con lepirudina 44.6% vs. 27.2%; p=0.0001

A) Greinacher et al. Circulation 1999:587-593

B) Greinacher et al. Circulation 1999: 73-80

Normalización del recuento de plaquetas en 10 días: 69.1% pacientes (CI95%: 59.3-78.3%)





Celgene S.L.
Paseo de Recoletos, 37-39, 4ª Planta
28004 Madrid (Spain)
<http://www.celgene.es>

Madrid, 1 de marzo de 2012

DISCONTINUACIÓN PERMANENTE DE REFLUDIN® (LEPIRUDINA)

Estimado profesional sanitario:

Celgene desea informarle sobre la discontinuación permanente en un futuro próximo de Refludin® (vial de 50 mg). Esta decisión no se debe a ningún problema de seguridad. En esta carta encontrará información sobre la discontinuación del suministro y sobre los tratamientos alternativos. Celgene ha iniciado esta comunicación sobre la discontinuación de Refludin® con antelación suficiente para minimizar el impacto en el tratamiento de los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tipo II.

Argatrobán (Arganova®)



- **Pendiente comercialización, autorizado en:**
Anticoagulación en pacientes adultos con TIH de tipo II que necesiten tratamiento antitrombótico parenteral.
- **Farmacología:** derivado sintético de L-arginina
- **Mec. de acción:** Inhibición **reversible** de la trombina.
- **Eliminación: hepatobiliar**
- **t_{1/2}:** 40 – 50 min. Inicio acción rápido.
- **Dosis: No bolus inicial; Tasa de infusión inicial:** 2 mcg/kg/min; 0.5 -1.2 mcg/kg min
 - En PCI: Bolus inicial: 350 mcg/kg (3-5 min); Perfusión: 25 mcg/kg/min
- **Ajustes de dosis:** Insuficiencia hepática
- **Monitorización: TTPa** (1.5 – 3 veces el valor basal)(1ª det. a las 2 h del inicio), controlar 1 vez al día (como mínimo), TCA, TCE.
- **Coste vial: aún no comercializado!**

Buen perfil para
paciente crítico (UCI)

Argatrobán (Arganova®): evidencia

- *Dos estudios prospectivos (ARG-911 i ARG-915), multicéntricos, no aleatorizados, controlados con **cohortes históricas (suspensión heparina i/o AVK): redujo el endpoint combinado (muerte, amputación, o nuevas complicaciones trombóticas) en ambos estudios de forma estadísticamente significativa.***

TABLE 2. Categorical Efficacy Analyses

Parameter	HIT Arm			HITTS Arm		
	Control (n=147)	Argatroban (n=160)	P	Control (n=46)	Argatroban (n=144)	P
Composite end point*	57 (38.8)	41 (25.6)	0.014	26 (56.5)	63 (43.8)	0.131
	Odds ratio=0.54 (95% CI, 0.33–0.88)			Odds ratio=0.60 (95% CI, 0.31–1.17)		

Table 2. Efficacy Outcomes in 418 Argatroban-Treated Patients and 185 Historical Controls by Study Arm*

Outcome	Isolated HIT			HIT With Thrombosis		
	Control Group (n = 139)	Argatroban Group (n = 189)	P Value	Control Group (n = 46)	Argatroban Group (n = 229)	P Value
Composite end point†	54 (38.8)	53 (28.0)	.04	26 (56.5)	95 (41.5)	.07
Death (all causes)‡	29 (20.9)	36 (19.0)	.78	13 (28.3)	53 (23.1)	.45
Death due to thrombosis	6 (4.3)	1 (0.5)	.04	7 (15.2)	6 (2.6)	.002
Amputation (all causes)‡	4 (2.9)	8 (4.2)	.57	5 (10.9)	34 (14.8)	.64
New thrombosis‡	32 (23.0)	11 (5.8)	<.001	16 (34.8)	30 (13.1)	<.001

Argatrobán (Arganova®): evidencia

- Case reports: argatrobán buenos resultados en diferentes contextos: diálisis, IQ, paciente crítico,...
- Comparación eficacia y seguridad de Lepirudina vs. Argatroban: diferencias metodológicas en los estudios disponibles:

Confirmación HIT por laboratorio (argatroban no, sobreestimaría la eficacia de argatroban), lepirudina se administró una media de 15,8 días vs 6,6 días argatrobán (sobreestimaría el riesgo de sangrado con lepirudina).



Bivalirudina (Angiox®)



- **Farmacología:** Peptido sintético.
- **Mec. de acción:** Inhibidor directo **reversible** de la trombina.
- **Via de administracion:** **Endovenosa.**
- **Eliminación:** 20% Renal y **80% enzimas plasmáticas.**
- **t_{1/2}:** **25 minutos**, si función renal es normal.
- **Monitorización:** **Niveles TTPa, TCA.** En pacientes con IR, deben controlarse los parámetros de coagulación (como el TCA).
- **Posología:** **HIT en PCI:** 0.15-0.20 mg/kg/h iv. y ajustar la dosis para alcanzar un objetivo de TTPa de 1.5-2.5 veces el basal del paciente o la media de la normal de laboratorio. *Chest/141/2/february, 2012, supplement*
- **Ajustes de dosis:** **En pacientes con ClCr < 30 ml/min o en diálisis, uso contraindicado.**
- **Precauciones:** No tiene antidoto. Rx de hipersensibilidad.
- **Coste vial 250 mg:** 431.7€

Bivalirudina: evidencia eficacia y seguridad

Evaluation of Bivalirudin Treatment for Heparin-Induced Thrombocytopenia in Critically Ill Patients with Hepatic and/or Renal Dysfunction

Tyree H. Kiser, Pharm.D., and Douglas N. Fish, Pharm.D.


Table 2. Dosage and Duration of Bivalirudin Therapy in Patients with Hepatic and/or Renal Dysfunction

Variable	All Patients (n=18)	Hepatic Dysfunction (n=4)	Renal Dysfunction (n=2)	Hepatic and Renal Dysfunction (n=12)
Bivalirudin dosage (mg/kg/hr)				
Over study period	0.08 ± 0.13 (0.05)	0.14 ± 0.05 (0.14)	0.05 ± 0.01 (0.05)	0.06 ± 0.15 (0.03)
Days 1–3	0.11 ± 0.24 (0.05)	0.13 ± 0.06 (0.16)	0.05 ± 0.01 (0.05)	0.11 ± 0.29 (0.05)
Days > 3	0.08 ± 0.06 (0.05)	0.13 ± 0.05 (0.13)	0.05 ± 0.01 (0.05)	0.04 ± 0.03 (0.03)
Bivalirudin duration (days)	15 ± 17 (7)	30 ± 27 (25)	4 ± 1 (4)	12 ± 11 (7)
	(n=9)	(n=3)	(n=2)	(n=4)
Warfarin dose (mg) ^a	5 ± 3 (5)	6 ± 2 (5)	5 ± 0 (5)	5 ± 3 (5)

Table 3. Outcomes in Patients with Hepatic and/or Renal Dysfunction

Variable	All Patients (n=18)	Hepatic Dysfunction (n=4)	Renal Dysfunction (n=2)	Hepatic and Renal Dysfunction (n=12)
	No. (%) of Patients			
Discharged from ICU alive	14 (78)	4 (100)	2 (100)	8 (67)
Discharged home	7 (39)	2 (50)	2 (100)	3 (25)
Discharged to outside hospital or LTCF	7 (39)	2 (50)	0	5 (42)
All-cause hospital mortality	4 (22)	0	0	4 (33)
Supratherapeutic aPTT				
Day 1	4 (22)	0	1 (50)	3 (25)
Day 2	5 (28)	0	1 (50)	4 (33)
Day 3	3 (17)	0	0	3 (25)
Day 4	1 (6)	0	1 (50)	0
Clinically significant bleeding	0	0	0	0
Thrombosis while receiving heparin	4 (22)	1 (25)	1 (50)	2 (17)
Thrombosis while receiving bivalirudin	1 (6)	0	0	1 (8)
Platelets recover after stopping heparin	12 (67)	3 (75)	1 (50)	8 (67)

Fondaparinux (Arixtra®)

- **Farmacología:** Pentasacárido sulfatado sintético. Bajo PM (1.7 kDa)
- **Mec. de acción:** Inhibe el Factor Xa, mediado por la AT-III.
- **Via de administracion:** **Subcutánea.**
- **Eliminación:** 64-77% Renal .
- **t_{1/2}:** 17- 21 horas.
- **Monitorización:** **Niveles de anti-Xa.** Dosis < 10mg no modifica TTPa, TP, INR.
- **Posologia:** **Dosis terapéutica en HIT no establecida.** 
- **Ajustes de dosis:** En IR, en función de la edad y del peso del paciente.
En pacientes con ClCr < 30 ml/min, uso contraindicado.
- **Precauciones:** No tiene antidoto.
Evitar uso concomitante con antiagregantes.
- **Coste jeringa 7,5 mg: 20 €**





How I Diagnose and Manage HIT

Hematology 2011

Theodore E. Warkentin¹

¹Department of Pathology and Molecular Medicine and Department of Medicine, Michael G. DeGroot School of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON

Table 3. Fondaparinux for treatment of acute HIT: studies including 5 or more patients with putative HIT (with or without HIT-associated thrombosis)

Study	n	HIT-T	HIT lab test	Usual Dose†	New thrombosis rate	Amputation rate	Major bleeding rate
Kovacs et al ³¹	5	5 of 5	EIA	7.5 mg	0 of 5	0 of 5	0 of 5
Lobo et al ³²	7	6 of 7	EIA	7.5 mg*	0 of 7	1 of 7†	0 of 7
Grouzi et al ³³	24	14 of 24	EIA	7.5 mg	0 of 24	1 of 24‡	0 of 24
Warkentin ³⁴	16	9 of 16	SRA, EIA	7.5 mg§	0 of 16	1 of 16¶	1 of 16
Pooled	52	34 of 52 (65%)	EIA in all	7.5 mg	0 of 52 (0%)	3 of 52 (6%)	1 of 52 (2%)

A PubMed search performed on April 23, 2011 using "fondaparinux" and "heparin-induced thrombocytopenia" had 152 "hits," from which 3 studies³¹⁻³³ of non-critically ill patients were identified that described the use of fondaparinux for 5 or more cases of acute HIT. Also included is one study by the author.³⁴

*The single patient without thrombosis received 2.5 mg daily by subcutaneous injection.

†One patient with popliteal artery thrombosis and failed thrombectomy required amputation; however, irreversible ischemic limb necrosis was judged to have been present before fondaparinux therapy.

‡One patient had limb amputation before commencing fondaparinux.

§Dosing ranged from 2.5-15 mg/d (7.5 mg was the median daily dose).

¶One patient with brachial artery thrombosis and failed thrombectomy required amputation; however, irreversible ischemic limb necrosis was judged to have been present before fondaparinux therapy.

Amani Al-Rossaies. Int J Clin Pharm (2011) 33:997-1001

Table 2 Laboratory and clinical characteristics of HIT patients

Clinical outcomes	Fondaparinux (N = 5)	Lepirudin (N = 7)	P value
Baseline platelets count	282 (217)	353 (71)	0.465
Median (IQR) (cell × 10 ⁹ /L)			
Platelet nadir	89 (75)	44 (40)	0.061
Median (IQR) (cell × 10 ⁹ /L)			
Platelet recovery time (day)	4 (2)	4 (3)	0.736
Median (IQR)			
HIT complications, N (%)			
Thrombotic complications	2 (40)	2 (29)	0.477
Major bleeding	1 (20)	2 (29)	0.898
Limb amputation	0 (0)	0 (0)	-
Outcome, N (%)			
Successful	3 (60)	7 (100)	0.067
Death	2 (40)	0 (0)	

IQR inter-quartile range

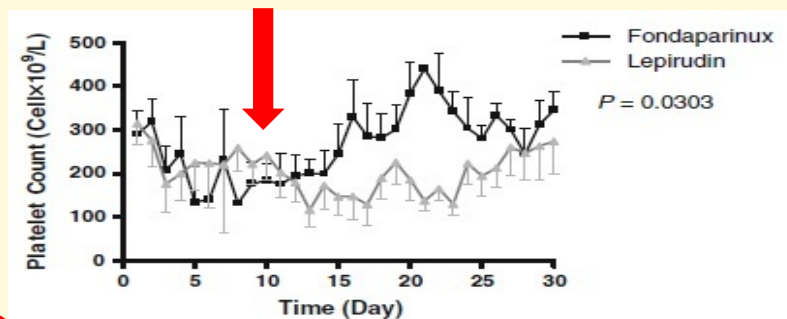


Fig. 1 Platelet count (mean ± SEM) in the study subjects over 30 days. First 10 days reflect the effect of heparin treatment, while the remaining 20 days illustrate response following fondaparinux (filled square) or lepirudin (filled triangle) treatment

Fondaparinux: evidencia sobre seguridad en HIT

Table 4. Evidence Advising Caution in Using Fondaparinux in the Management of HIT²⁹⁻³¹

Reference	Design	Diagnosis/Confirmation ^a	Fondaparinux Dose	Results
Warkentin (2007) ²⁹	case report, 1 pt.	SRA strongly positive for HIT 4 T's score = high Naranjo ADR scale = possible	2.5 mg sc daily	findings suggestive that, on this rare occasion, fondaparinux may have been associated with a syndrome resembling HIT
Rota (2008) ³⁰	case report, 1 pt.	anti-PF4/heparin antibodies positive by ELISA 4 T's score = high Naranjo scale = probable	2.5 mg sc daily	pt. had negative results for DVT/pulmonary embolism; negative for thromboembolic complications platelet count recovered after discontinuation of fondaparinux fondaparinux may have induced anti-PF4/heparin antibodies
Alsaleh (2008) ³¹	case report, 1 pt.	SRA, HIPA, anti-PF4/heparin antibody positivity 4 T's score = high Naranjo scale = possible	2.5 mg sc daily	exposure to dalteparin believed to have triggered HIT, which manifested during fondaparinux treatment low-dose (prophylactic) fondaparinux did not prevent DVT/thrombotic complications of dalteparin-induced HIT

ADR = adverse drug reaction; DVT = deep vein thrombosis; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HIPA = heparin-induced platelet aggregation; HIT = heparin-induced thrombocytopenia; PF4 = platelet factor 4; SRA = serotonin release assay.

^a4 T's score uses evidence of thrombocytopenia, timing of platelet count fall, thrombosis, and other causes of thrombocytopenia to calculate the probability of HIT: low = 0–3 points, intermediate = 4–5 points, high = 6–8 points.²⁰ Naranjo probability scale rates the probability that a medication caused an adverse drug reaction: doubtful = 0 points, possible = 1–4 points, probable = 5–8 points, definite = 9–10 points.³²

Beck Blackmer et al. The Annals of Pharmacotherapy 2009;43: 1636-1646

J Thromb Thrombolysis (2012) 33:133–135
DOI 10.1007/s11239-011-0641-2

A case of unsuccessful treatment of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) with fondaparinux

**Aimon C. Miranda · Jennifer L. Donovan ·
Maichi T. Tran · Joel M. Gore**

Variables	Argatroban	Lepirudina	Bivalirudina	Fondaparinux	Danaparoides
Mecanismo	IDT	IDT	IDT	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
Semivida	40-50 min	80 min	25 min	17-20 h	18-24 h
Eliminación	Hepatobil.	Renal	Enzimática (80%), renal	Renal	Renal
Vía adm.	IV	IV, SC	IV	SC	IV, SC
Monitorización	TTPA, TCA	TTPA, TCA	TTPA, TCA	Niveles de anti-Xa, no necesario	Niveles de anti-Xa
Ajuste dosis	I. hepática	I. renal	I. renal	I. renal	I. renal
R. Inmunol.	No	Genera Ac en 40 – 60% de los casos	Rx cruzadas con Ac antilepirud.	Casos de HIT descritos	5% de Rx cruzadas con heparina
Antídoto	No	No	No	No	No
Dializable	20%	Dializadores de alto flujo	25%	20%	Sí

Comparación IDT y Inhibidores factor Xa

Table 2. A comparison of two classes of anticoagulant used to treat HIT

	Indirect (AT-dependent) factor Xa inhibitors: danaparoid and fondaparinux	Direct thrombin inhibitors: r-hirudin (lepirudin and desirudin), argatroban, and bivalirudin
Half-life	❓❓ ✓ Long (danaparoid, 25 h*; fondaparinux, 17 h): reduces risk of rebound hypercoagulability	Short (< 2 h): potential for rebound hypercoagulability
Dosing	✓ Both prophylactic- and therapeutic-dose regimens†	Prophylactic-dose regimens are not established (exception: subcutaneous desirudin)
Monitoring	✓ Direct (anti-Xa levels): accurate drug levels obtained	Indirect (PTT): risk for DTI underdosing due to PTT elevation caused by confounding non-DTI factors
Effect on INR	✓ No significant effect: thus, simplifies overlap with warfarin	Increases INR: argatroban > bivalirudin > r-hirudin; complicates warfarin overlap
Protein C pathway	✓ No significant effect	Thrombin inhibition could impair activation of protein C pathway
Reversibility of action	❓❓ ✓ Irreversible inhibition: AT forms covalent bond with factor Xa	Irreversible inhibition only with r-hirudin
Efficacy & safety established for non-HIT indications	✓ Treatment and prophylaxis of VTE (danaparoid and fondaparinux) and ACS (fondaparinux)	Not established for most non-HIT settings
Platelet activation	✓ Danaparoid inhibits platelet activation by HIT antibodies	No effect
Inhibition of clot-bound thrombin	No effect	✓ Inhibition of both free and clot-bound thrombin
Drug clearance	Predominantly renal	Variable (predominantly hepatobiliary: argatroban; predominantly renal: r-hirudin > bivalirudin)

Check mark (✓) indicates favorable feature in comparison of drug classes. Reprinted, with modifications and permission, from Warkentin 2010.³⁰

ACS indicates acute coronary syndrome; INR, International Normalized Ratio.

*For danaparoid, half-lives of its anti-thrombin and its thrombin generation inhibition activities (2-4 h and 3-7 h, respectively) are shorter than for its anti-Xa activity (~ 25 h).

†Although therapeutic dosing is recommended for HIT, availability of prophylactic-dose regimens increases flexibility when managing potential non-HIT situations.

Recomendaciones Chest 2012

- 1) Pacientes con HIT T y HIT con **función renal normal:** lepirudina, argatrobán o danaparoides (*grado recomendación 2C*)
- 2) Pacientes con HITT y HIT con **insuficiencia renal:** argatrobán (lepirudina mayor riesgo de sangrado) (*grado recomendación 2C*).
- 3) Pacientes con HIT confirmada: **solapar AVK con el IDT ó anti-Xa como mínimo durante 5 días** o hasta que el INR esté en los valores diana (ojo, el uso de IDT puede afectar los valores de INR y llevar a una infradosificación del AVK, Fondaparinux NO lo modifica!!! → ventaja!) (*grado recomendación 1C*)
- 4) Duración **tratamiento AVK ó un anticoagulante alternativo:**
 - Pacientes con HITT: 3 meses
 - Pacientes con HIT: 4 semanas

Linkins LA, et al. Treatment and prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia; Chest. 2012;141 (2 Suppl):e495S-530S

Otras recomendaciones:

- 5) **Pacientes en diálisis: Argatroban** (*grado de recomendación 2C*): el aclaramiento a través de membranas de alto flujo es clínicamente insignificante.
- 6) **Antecedente de HIT con trombosis aguda** (no relacionada con HIT) y función renal normal: FONDAPARINUX a dosis terapéuticas hasta inicio de AVK (*grado de recomendación 2C*):
- **Acenocumarol**: no inhibe la trombina activa, no se puede iniciar directamente.
 - 2 EC aleatorizados comparan HNF ó HBPM vs. fondaparinux en pacientes con Ac anti-PF4 preexistentes:
 - Fondaparinux: 0/10 desarrolló HIT
 - HBPM ó HNF: 4/4 desarrollaron HIT

7) Pacientes con HIT que requieren C. Cardíaca:

- Usualmente uso de HNF en quirófano (*inicio rápido efecto, corta semivida, efecto reversible con sulfato de protamina y se puede monitorizar in situ con el TCA*)
- Qué hacer en HIT : Pocos estudios → caso extremo, poco frecuente): Aplazar IQ si posible (hasta recuperación de plaq y Ac anti-PF4 indetectables).

a) Usar BIVALIRUDINA (*grado de recomendación 2C*) ó

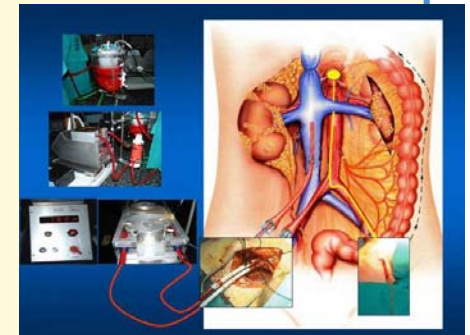
b) Estrategias alternativas:

- Usar **HNF + EPOPROSTENOL** ó

- Usar **HNF + TIROFIBÁN** (antagonista no peptídico de GPIIb-IIIa)

Si se usa HNF: sólo durante la cirugía y después valorar otro AC.

Linkins LA, et al. Chest. 2012;141 (2 Suppl):e495S-530S; Koster et al. Ann Thorac Surg 2007;83: 72-76



8) Pacientes con HIT que requieren PCI:

a) **BIVALIRUDINA:** mayor nivel de evidencia (*grado de recomendación 2B*)

- Análisis de 5 EC aleatorizados vs. HNF + inhib. GPIIb/IIIa: riesgo similar ambos grupos de isquemia (OR: 1.07; CI95%: 0.96 - 1.19) y menor riesgo de sangrado mayor (OR: 0.55; CI95%: 0.44 – 0.69)

b) **ARGATROBÁN:** (*grado de recomendación 2C*):

- Análisis combinado de AC de argatroban vs. Heparina en pacientes con HIT que requieren PCI: 98% de intervenciones con éxito (comparable a heparina) (*Lewis BE et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2002; 57: 177-184*)
- **El ARG-E04 Study: Argatroban vs. Heparina en PCI (no HIT):** Estudio prospectivo, aleatorizado y abierto. Incidencia combinada de muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente hasta el día 30 no fueron significativamente diferentes entre grupos (ARG250: 2,8%, ARG300: 0,0%, ARG350: 3,2% vs HNF: 3,0%). Sólo hemorragia mayor en HNF (3,0%). Hemorragia menor en ARG350 (3,2%) y HNF (6,1%, ns). (*Rössig L. Et al. Int J Cardiol. 2011; 148: 214-219*)

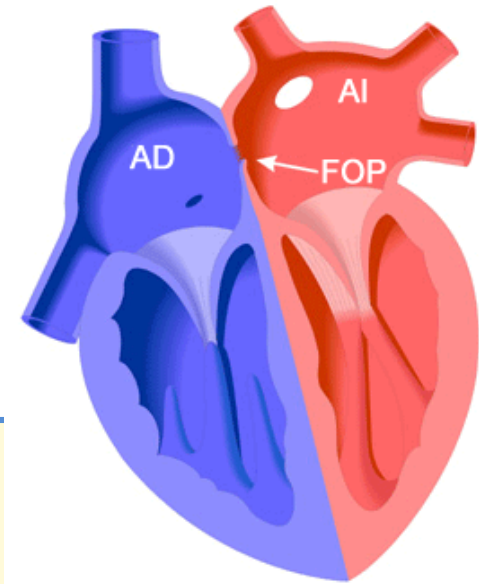
Dabigatrán y rivaroxabán: “off-label”

Warkentin TE. Blood 2012; 119:1099-1100

Se plantean ventajas respecto AC parenterales: no requiere monitorización (reducción de coste) y facilidad de administración.

- Alternativa oral anticoagulante.
- **Dabigatrán:** IDT. Requiere ajuste posológico en IR. No monitorizable. $t_{1/2}$: 13 h (si función renal OK). No antídoto. Metabolismo fase II (glucuronidación).
- **Rivaroxaban:** anti-Xa. Precaución en IR, pero se desconoce dosis adecuada para esta población. $t_{1/2}$: 7-11 h. No antídoto. Riesgo de interacciones (metabolizado por CYP3A4).

Evolución



- Ac anti-PF4: negativos
- Estudio trombofilia: poco significativo
- Se reinició tratamiento con heparina sódica y el paciente presentó mejoría.
- Se descarta origen autoinmune.
- En posterior ECG: detección foramen oval permeable → shunt cardíaco derecha-izquierda → probable origen de múltiples embolismos sistémicos, TEP masivo (insuficiencia respiratoria), hipertensión pulmonar, isquemia mesentérica.

GRACIAS POR LA ATENCIÓN!!!



Fondaparinux

Dosing: Adult

DVT prophylaxis: SubQ: Adults ≥ 50 kg: 2.5 mg once daily. **Note:** Prophylactic use contraindicated in patients < 50 kg. Initiate dose after hemostasis has been established, 6-8 hours postoperatively.

DVT prophylaxis with history of HIT (unlabeled use): 2.5 mg once daily.

Usual duration: 5-9 days (up to 10 days following abdominal surgery or up to 11 days following hip replacement or knee replacement).

Extended prophylaxis is recommended following hip fracture surgery (has been tolerated for up to 32 days total).

→ **Acute DVT/PE treatment:** SubQ: **Note:** Start warfarin on the first treatment day and continue fondaparinux until INR is between 2 and 3 (usually 5-7 days) (Hirsh, 2008):

< 50 kg: 5 mg once daily

50-100 kg: 7.5 mg once daily

> 100 kg: 10 mg once daily

Usual duration: 5-9 days (has been administered up to 26 days)

