

Dabigatran como posibilidad terapéutica en el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina tipo II

Dabigatran as a therapeutic possibility in heparin-induced thrombocytopenia type II

F.J. Anniccherico, J.L. Alonso, M. Urbieto, S. Pérez Ricarte

RESUMEN

El síndrome de trombocitopenia inducido por heparina (HIT) con una incidencia del 0,2-0,5 % en pacientes expuestos a heparina durante más de 4 días, es producido por una alteración inmune con formación de anticuerpos frente al complejo heparina-factor 4 plaquetario, que presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas: siendo la trombocitopenia, los fenómenos tromboticos arteriales/venosos y la necrosis cutánea los más frecuentes. Hasta el momento actual, lepirudina, recientemente suspendida y argatroban (inhibidores directos de la trombina) son los fármacos aprobados y habitualmente usados en el tratamiento, suministrados de forma parenteral. El dabigatran, un nuevo fármaco anticoagulante, inhibidor directo y reversible de la trombina teóricamente podría ser un fármaco empleado en el tratamiento del HIT. Según la bibliografía consultada presentamos el primer caso de HIT tratada con dabigatran en la literatura médica.

Palabras clave. Síndrome de trombocitopenia. Dabigatran etexilato. Tratamiento.

ABSTRACT

The syndrome of heparin-induced thrombocytopenia (HIT), with an incidence of 0.2-0.5% in patients exposed to heparin for more than 4 days, is produced by an immune alteration with the formation of antibodies against the heparin platelet factor 4 complex. It presents a wide spectrum of clinical manifestations, the most frequent of which are thrombocytopenia, thrombotic arterial-venous phenomena, and cutaneous necrosis. Up to the present, lepirudin, recently suspended, and argatroban (direct thrombin inhibitors) have been the approved medicines normally used in treatment, administered in parenteral form. Dabigatran, a new anticoagulant medicine that is a direct and reversible thrombin inhibitor, could theoretically be a medicine employed in treating HIT. According to the bibliography consulted we are presenting the first case of HIT treated with dabigatran in the medical literature.

Key words. Heparin-induced thrombocytopenia. Dabigatran etexilate. Treatment.

An. Sist. Sanit. Navar. 2012; 35 (3): 521-524

Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra

Recepción: 14 de marzo de 2012
Aceptación provisional: 23 de abril de 2012
Aceptación definitiva: 3 de julio de 2012

Correspondencia:

Fco. Javier Anniccherico Sánchez
Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: anniccherico@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El dabigatran, es un nuevo fármaco anticoagulante, inhibidor directo y reversible de la trombina aprobado para el uso en la profilaxis de trombosis venosa profunda en artroplastia total de rodilla y cadera¹ así como tratamiento anticoagulante en arritmia por fibrilación auricular (FA), que está pendiente de aprobación para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa por parte de la Agencia europea del medicamento. La lepirudina y el argatroban son hasta el momento actual los fármacos aprobados y habitualmente usados en el tratamiento del síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) con necesidad de administración parenteral. El dabigatran, al ser un inhibidor directo de la trombina, teóricamente podría ser un fármaco empleado en el tratamiento del HIT. Según la bibliografía consultada, presentamos el primer caso de HIT tratada con dabigatran en la literatura médica.

CASO CLÍNICO

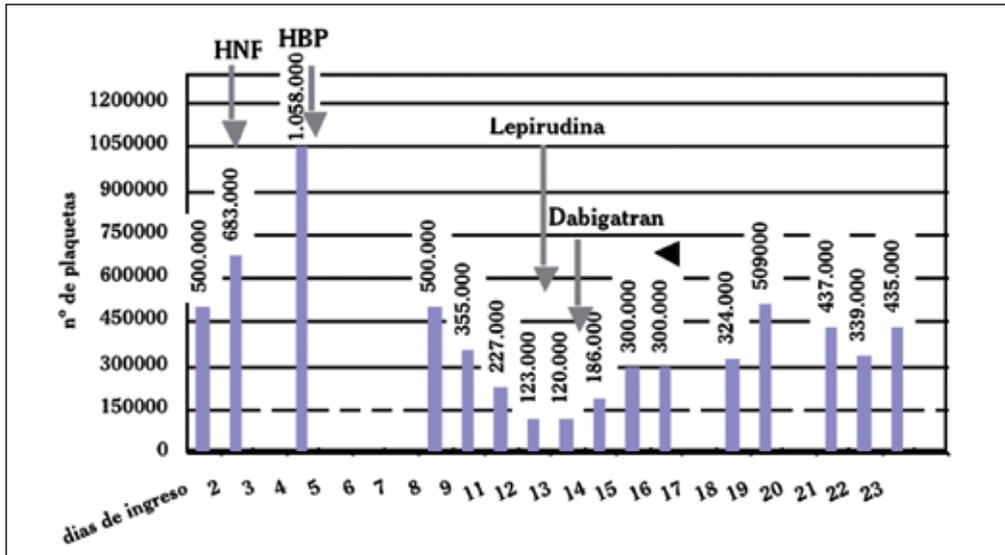
Paciente de 67 años con antecedentes de hipertensión arterial, accidente isquémico transitorio, osteoporosis, trombosis venosa profunda de extremidad inferior izquierda con anticoagulación oral con antivitamina K, y fibrilación auricular. Ingresó en el servicio de Medicina Interna por dolor abdominal agudo, de tres días de evolución, con ritmo deposicional de características normales y sin fiebre. El paciente está en tratamiento con alendronato, atenolol, torsemida, olmesartan, bisoprolol. Presenta exploración física normal, excepto ruidos cardiacos arrítmicos y dolor abdominal epigástrico a la palpación. En la ecografía abdominal se aprecia trombosis venosa mesentérica y portal. Se completa estudio con TAC abdominal, confirmándose trombosis venosa portal, esplénica y mesentérica superior. Se revisa INR donde se aprecian correctos niveles de anticoagulación (INR 2-3) desde su inicio hasta el momento actual. En analítica se observa moderada trombocitosis con 400.000 plaquetas, 12.000 leucocitos, y cifras de hemoglobina normales. Se realiza bioquímica con proteinograma e inmunofijación en suero y orina, estudio trombofílico determinando anticoagulante lúpico, Ac anticardiolipina y beta 2 glicoproteína I, mutación Factor V Leiden, protrombina 20,210 G-A con resultado

de normalidad y mutación JAK2 siendo esta positiva. Se confirma el diagnóstico de trombosis del eje portal en probable relación a síndrome mieloproliferativo JAK2 positivo.

Se inicia tratamiento con heparina no fraccionada en relación a posible necesidad de intervención quirúrgica por isquemia mesentérica que se sustituye al 4º día por enoxaparina a dosis 1mg /kg /12 h. Al séptimo día del inicio de heparina no fraccionada y tercer día con HBPM comienza la disminución de sus niveles plaquetarios previos de un millón a 500.000 con descenso progresivo hasta 123.000/ml en el día 12, asociando disnea, hipoxemia y derrame pleural bilateral. Se realiza angioTAC torácico confirmándose tromboembolismo pulmonar bilateral. Con sospecha de HIT se realiza la técnica (*ID-PaGIA Heparine/PF4/heparin antibody test/ID-Car*) con resultado positivo y en combinación con una alta probabilidad, puntuación 7-8, en el "test de las 4Ts"² se inicia tratamiento con lepirudina, modificándose a las 36 h. por dabigatran con consentimiento informado de la paciente, que evoluciona satisfactoriamente con desaparición de derrame pleural y aumento del número de plaquetas a valores cercanos a 300.000 en 48 h. y con desaparición de los émbolos pulmonares en angioTAC a las dos semanas del inicio del tratamiento, permaneciendo hasta el momento actual con dicho tratamiento en relación a FA, y fracaso de tratamiento con AVK asociado.

DISCUSIÓN

El HIT ocurre usualmente entre el 5º-10º día tras el comienzo del tratamiento con heparina³. Existirían 2 formas, el Tipo I: trombocitopenia que ocurre en los primeros dos días después del inicio del tratamiento con vuelta al nivel normal de plaquetas sin modificación en la administración de heparina, y el tipo II que es un desorden inmune caracterizado por la presencia de Ac frente al complejo heparina-factor 4 plaquetario. Con una incidencia global del 2,6% se describen tres factores fuertemente asociados a su desarrollo además del tiempo de duración de la terapia: uso de heparina no fraccionada si se compara con heparina de bajo peso molecular, pacientes quirúrgicos y sexo femenino⁴. En este caso la coexistencia con un síndrome mieloproliferativo es relevante ya que podrían asociarse a HIT^{5,6}.



HNF: Comienzo de administración de heparina no fraccionada, que aconteció al 2º día después del ingreso; HBP: heparina de bajo peso molecular que comenzó al 4º día del ingreso; Lepirudina que fue administrada durante 36 horas durante el día 12; Dabigatran administrado desde el día 14.

Figura 1. Evolución plaquetaria y fármacos administrados.

Los test usados en el diagnóstico se dividen en funcionales⁵: 1) liberación de serotonina (*gold standard*) sólo disponibles en determinados centros de referencia. 2) El test de la agregación plaquetaria inducida por heparina y no funcionales: ELISA de determinación de anticuerpos, que se combinaría con objetivo de mejorar su rendimiento con un pretest clínico llamado "las 4 Ts"².

En cuanto al tratamiento^{3,4,7,8} ha consistido hasta el momento actual en el cese inmediato de exposición a cualquier tipo de heparina incluyendo la heparinización de catéteres, registrar en historia clínica y a la cabecera del paciente la imposibilidad de administración de heparina. Iniciar un tratamiento anticoagulante con inhibidores directos de la trombina: lepirudina, bivalirudina, argatroban, que presentan datos semejantes en cuanto a eficacia y toxicidad, pero que aportan preferencias por su farmacocinética (excreción e inactivación). Argatroban en casos de insuficiencia renal y lepirudina en caso de daño hepá-

tico. También existen otros fármacos con posible utilización como fondaparinux o danaparoides (no específicamente aprobados para su tratamiento). Posteriormente y una vez que el recuento plaquetario haya aumentado al menos con cifras superiores a 150.000 plaquetas/l iniciar dosis bajas de antivitamina K (2,5-5mg/24 h.) conjuntamente con el anticoagulante que se le venía administrando durante un mínimo de 4-5 días hasta conseguir INR, superior a dos, durante dos días consecutivos, evitando un ascenso rápido de INR⁹.

En el caso de nuestra paciente con fenómenos trombóticos recidivantes a pesar de anticoagulación con antivitamina K probablemente secundario a su síndrome mieloproliferativo (haciendo más aconsejable otro tipo de tratamiento anticoagulante) y que presentó además el HIT, nos hizo valorar distintas opciones terapéuticas; planteando a la enferma la posibilidad de inicio y continuación de forma crónica con un inhibidor directo de la trombina (clase farmacológica, aprobada para tratamiento de

HIT-II) administrado de forma oral, a igual dosis que las referidas en los estudios RECOVER¹⁰ y RE-LAY⁹, 150 mg/12 h, con excelente respuesta. El dabigatran tiene un perfil farmacocinético predecible cuando es administrado a dosis fijas sin necesidad de una monitorización rutinaria, pero existen serios problemas ya que su eliminación es renal acumulándose en casos de insuficiencia. No existiendo claras recomendaciones de su uso en este caso y clara contraindicación cuando el aclaramiento es menor de 30 ml/min. Nosotros controlamos a nuestra paciente en relación a su número plaquetario ya que en nuestro centro las técnicas hasta el momento actual disponibles son la determinación de APTT e INR no válidas para un preciso control de anticoagulación con dabigatran, siendo el test más sensible el tiempo de coagulación de ecarina que aún no está validado ni estandarizado. Además no existe un antídoto específico para antagonizar su efecto. En casos de sobredosis la administración de carbono activado y posteriormente filtración con carbono están en evaluación preclínica, así como la diálisis en pacientes con insuficiencia renal. En circunstancias de sangrado vital el factor VII recombinante y complejos protrombóticos podría ser el tratamiento de elección¹¹.

Creemos que el dabigatran será un fármaco a tener en cuenta en el tratamiento de HIT-II debido a su rapidez de comienzo de acción, facilidad de uso, administración oral, no necesidad de controles seriados minimización del riesgo de anafilaxia frecuente con lepirudina, siendo necesarios estudios con series amplias demostrando eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WOLOWACZ SE, ROSKELL NS, PLUMB JM, CAPRINI JA, ERIKSSON BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009; 10: 77-85.

2. LO GK, JUHL D, WARKENTIN TE, SIGOUIN CS, EICHLER P, GREINACHER A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Thromb Haemost* 2006; 4: 759-765.
3. WARKENTIN TE, GREINACHER A, KOSTER A, LINCOFF AM, AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 340S-380S.
4. MARTEL N, LEE J, WELLS PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710-2715.
5. SPECTRE G, KALISH Y, SCHLIAMSER L, VARON D. Heparin-induced thrombocytopenia in myeloproliferative disorders: a rare or under-diagnosed complication? *Am J Hematol* 2008; 83: 420-423.
6. LAPECORELLA M, LUCCHESI A, DI IANNI M, NAPOLITANO M, COLETTI G, DI LEONARDO G et al. Unusual onset of venous thromboembolism and heparin-induced thrombocytopenia in a patient with essential thrombocythemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 2: 85-90.
7. WARKENTIN TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126: 1415-1423.
8. HASSELL K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. *Chest* 2005; 127 (2 Suppl): 1S-8S.
9. CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
10. SHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, MISMETTI P, SCHELLONG S, ERIKSSON H et al. RECOVER Study group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
11. VAN RYN J, STANGIER J, HAERTTER S, LIESENFELD KH, WIENEN W, FEURING M et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.