UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

# "INCIDENCIA DE TROMBOCITOPENIA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO DE HEPARINA"

(Estudio prospectivo de 50 casos con heparina de origen bovino en el Hospital General San Juan de Dios. Julio - Agosto 1984)

NELSON FEDERICO SILVA GARCIA

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1984

# INDICE


| | Página |
|---|---|
| RODUCCION | 1 |
| NICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA | 3 |
| ISION BIBLIOGRAFICA | 5 |
| TERIALES Y METODOS | 13 |
| ULTADOS | 17 |
| ALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS | 27 |
| NCLUSIONES | 31 |
| COMENDACIONES | 33 |
| SUMEN | 35 |
| FERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 37 |
| ENDICE | 45 |

# INTRODUCCION

La heparina es un anticoagulante con múltiples indicaciones en varios campos de la medicina (31, 35); desafortunadamente también sus complicaciones son varias (11, 17, 26) y una de ellas, la trombocitopenia, ha sido reportada en estudios extranjeros con una incidencia de hasta un 30% (5); dicha trombocitopenia ha sido asociada a su vez con cuadros de hemorragia (27, 43, 44) y paradójicamente con trombosis (27, 43, 44) y con coagulación intravascular diseminada (29, 37, 59).

Lo mencionado anteriormente, agregado al hecho de que en nuestro medio no contamos con antecedentes al respecto, nos motivo a investigar el problema mediante un estudio de tipo prospectivo, el cual se realizó en 50 pacientes de ambos sexos, mayores de 55 años y que recibiéron heparina de orígen bovino, en dósis profiláctica de 5,000 unidades cada 12 horas por vía subcutánea, durante su estancia en los servicios de medicina o cirugía del Hospital General San Juan de Dios.

A los pacientes estudiados, se les efectuarón recuentos plaquetarios directos (52) de control y luego diariamente hasta omitir la heparina. A través de esto, se logro cumplir con los objetivos propuestos, es decir, determinar la incidencia del fenómeno, tiempo de inicio en días y evolución durante y después del tratamiento; esto último solo en aquellos pacientes que desarrollaron trombocitopenia; definida en este estudio como un recuento plaquetario directo por abajo de 150,000 x $mm^3$ (10, 33, 39, 41) confirmado por extendido de frote periférico (34,54).

A continuación se presenta entonces el contenido del estudio.

# DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Tomando en consideración que el problema de trombo
penia como complicación del tratamiento con heparina, prese
múltiples variables que pueden o no influir en su desarrollo (4
18, 26, 27, 28), se decidio estandarizar ciertas caracteristi
de los pacientes, de tal manera que fueron de ambos sexos, m
res de 55 años y recibieron heparina de origen bovino en dó
profilácticas de 5,000 unidades cada 12 horas por vía subcutá
Además, no se incluyeron pacientes que al momento de su eva
ción evidenciaron antecedentes de púrpura trombocitopenica
cualquier etiología o que a su ingreso presentaban riesgo pot
cial de desarrollar el cuadro por enfermedades de base como s
sis o coagulación intravascular diseminada (56). Así mismo,
ron excluídos aquellos que además de la heparina recibían tra
miento con más de tres medicamentos implicados en cuadros
trombocitopenia (56).

# REVISION BIBLIOGRAFICA

La heparina, descubierta en 1916 por Mc Lean (17,31) utilizada en clínica desde 1937, fué plenamente establecida co mo un efectivo agente anticoagulante en la prevención y trata miento de la trombosis intravascular en el año de 1940 (31).

Actualmente se sabe que es el anticoagulante natural de cuerpo que participa en la función fisiológica de mantener la flu dez de la sangre y es producida en las células cebadas de Ehrlic (35).

El medicamento, puede obtenerse a partir de los higado pulmones e intestinos de mamíferos comestibles (35,48); sin en bargo sus principales fuentes son el pulmón bovino y la mucosa intestinal porcina (51).

Terapéuticamente, la única preparación disponible para uso clínico es la heparina sódica; sin embargo existen otras d preparaciones a saber: 1.- La sal amónica, que en la actualid no se utiliza en humanos; 2.- La sal potásica, que se diferenc de las anteriores en que no tiene acción anticoagulante y únic mente ha sido utilizada como coadyuvante en el tratamiento de ateroesclerosis, esto por vía sublingual (35).

Bioquímicamente, la heparina es un éster polisúlfurico la mucoitina y su esqueleto molecular esta construido de gluco mina acetilada y ácido glucorónico. El grupo disacarido es si lar al del ácido mucoitinsulfúrico y del ácido hialurónico. L muestras de heparina extentas de proteína contienen aproximad mente un 10% de azufre en forma de éster sulfúrico; la import cia de esto es de que se ha visto que la acción anticoagulante

mayor en los preparados con el contenido más elevado del grupo sulfúrico (35), 51). A pesar de ser una mezcla heterogénea de mucopolisacaridos, la heparina difiere de muchos otros de su especie en que sus grupos amino y sulfato se ligan por enlaces sulfamicos, un tipo raro de unión, que sin embargo conjuntamentecon la carga electrostática que estas uniones conllevan, confieren a la heparina sus propiedades anticoagulantes (17).

El mecanismo de acción, depende fundamentalmente de la presencia de un cofactor plasmático conocido como antitrombina III, una alfa 2 globulina de peso molecular 63,000 daltons, que normalmente esta presente en el suero humano neutralizando la trombina y el factor X activado, de una manera lentamente progresiva (51). En presencia de heparina, se acelera la frecuencia con la cual la antitrombina III neutraliza la actividad proteolítica de varias serin proteasas en la secuencia de la coagulación y además se inhiben rápidamente los factores activados IX, XI y XII así como la plasmina (51). Por lo tanto la acción de la heparina se resume en que inhibe la conversión de fibrinógeno en fibrina, la conversión de protrombina en trombina e impide la aglutinación de las plaquetas (17, 31).

Las indicaciones de heparina en cirugía y medicina son múltiples, y se encuentran entre ellas: accidente cerebro-vascular trombo-embolico, embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada (CID), infarto agudo del miocardio (31); cirugía vascular periférica, cirugía cardíaca, diálisis (17); tromboflebitis primaria y post-operatoria, trombosis venosa, oclusión arterial (35); edad avanzada, trombocitosis e inmovilización prolongada (13).

La dósis y la vía de administración de la heparina dependen fundamentalmente del proceso que se desee prevenir o tratar



(17, 26, 31, 51, 57). Las complicaciones del tratamiento son numerosas y algunas se relacionan con el sexo, la dosis, la vía de administración y/o el tiempo de administración del medicamento (11, 17, 26, 28, 51).

Como complicación del tratamiento con heparina, la trombocitopenia fué descrita por primera vez en humanos en el año de 1962 (19), en 7 pacientes que desarrollaron una trombocitopenia que en ese entonces se calificó de moderada y transitoria, así como de reversible al neutralizar u omitir la heparina. Posteriormente, varios informes han sido presentados, en su mayoría como casos aislados (1, 13, 16, 19, 20, 24, 25, 38, 47, 49). Sin embargo también se han presentado algunas series que estiman incidencias que van desde 1.7% (42) hasta un 30% (5).

Con respecto a la forma de presentación y evolución de la trombocitopenia en pacientes que reciben tratamiento con heparina, se han descrito dos variedades (27, 38): A.- Una trombocitopenia moderada, transitoria y libre de complicaciones, con valores de plaquetas entre 68,000-150,000 x $mm^3$ y que revierte en algunos casos aún sin descontinuar la heparina (38).
B.- Una trombocitopenia profunda, progresiva, reversible solo si se omite la heparina, con valores de plaquetas entre 5,000-80,000 x $mm^3$ y lo que es más importante aún, se ha descrito que se acompaña de complicaciones tromboticas y/o hemorrágicas. Con respecto a esto último, es importante mencionar que otros informes que reportan trombocitopenia dependiente de heparina y que únicamente definen a la misma como severa o profunda, coinciden también en mencionar complicaciones de tipo trombotico y/o hemorrágico (1, 3, 5, 27, 43, 44, 47) o asociadas a CID (3, 29, 58). Además, se ha descrito que previo a estas complicaciones, los pacientes manifiestan aumentada y progresiva resistencia a la heparina como signo premonitorio del evento (27, 43).

En lo referente al intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de trombocitopenia, no se ha definido hasta el momento ningún patron, pues algunos lo informan a solo 24 horas luego de iniciado el tratamiento (25, 44), mientras que otros reportan que algunos de los pacientes lo inician luego de 10 a 12 días de medicación con heparina (3, 44). Así mismo, tampoco es un dato firmemente establecido el momento en que las plaquetas comienzan a aumentar después de que se omite el medicamento, sin embargo se ha sugerido que en promedio inician su retorno a niveles normales en los 5 días subsiguientes (5, 9, 27); alguién más observo la recuperación del cuadro hasta 16 días después de haberse omitido el medicamento (15).

Con respecto a lo que es el origen de la heparina y su relación con el desarrollo de trombocitopenia, Bell y asociados (4), en uno de sus últimos informes, compara 3 preparaciones diferentes de heparina: pulmón bovino, mucosa intestinal "A" y mucosa intestinal "O" y encuentra que la trombocitopenia se presenta con mayor incidencia en los pacientes tratados con la de origen de pulmón bovino, con una cifra de 26% y que es similar al 30% que él mismo autor reporta en un estudio previo y en el cual también utilizo heparina del mismo origen (5). Estos reportes, irían de acuerdo con el aportado por Powers y colaboradores (42), que utilizando heparina originada de mucosa intestinal porcina, encuentra un 1.7% de incidencia en los pacientes por él estudiados. Sin embargo, a pesar de que algunos otros consideran que si influye el origen de la heparina (28), es difícil concluir al respecto pues muchos otros investigadores no reportan diferencias (16, 18, 20, 24, 29, 43) y algunos más, utilizando solo de origen bovino (2, 47) o solo de origen porcino (12, 45, 48), reportan similares resultados. Por lo tanto, muchos consideran el fenómeno con independiente del origen o manufacturación del medicamento, así como de la dósis y la vía de administración (1, 2, 3, 5, 13, 18, 22, 27).



El mecanismo por el cual el fenómeno se presenta, es hasta hoy en día motivo de discusión. Inicialmente Gollub y colaboradores (19), propusieron que el cuadro podría deberse a secuestración transitoria a lo lago de la íntima vascular o de los capilares sanguíneos, más que destrucción o sustitución plaquetaria, y se fundamentaban en la observación de que el cuadro revirtió al omitir la heparina. Posteriormente otros autores (28, 37) han considerado que la trombocitopenia puede depender de su asociación a CID por un mecanismo aún no definido.

Actualmente, la posibilidad de un mecanismo inmune es hasta el momento la más aceptable (1, 12, 16, 20, 27, 43, 47, 49) y para explicarlo varias posibilidades han sido propuestas. Algunos consideran que la droga puede llevar un hapteno que estimula la formación de anticuerpos (43); otros consideran la posibilidad de que la heparina por si sola sea un inmunogeno y que su adhesión a la membrana plaquetaria promueva la destrucción de esta (49); algunos más proponen que el complejo heparina-plaqueta, actuando como antígeno sea el responsable de promover anticuerpos (20, 49). Otra de las teorías que han sido propuestas, considera la posibilidad de que la heparina se combine con una proteína plasmática, formando así un antígeno que se agrega a las plaquetas, las cuales posteriormente son destruídas como "testigos inocentes" (44, 49); al respecto se ha sugerido que la proteína plasmática pudiese ser el fibrinógeno (16).

Otra explicación, un poco más amplia propone un anticuerpo dependiente de la heparina, que actuando a nivel de la membrana induce agregación, esto consecuentemente liberaría procoagulantes que iniciarían la vía intrínseca de la cascada de la coagulación, con liberación de factor 4 plaquetario, que a su

vez neutralizaria la actividad de la heparina, pudiendose producir entonces trombo-embolismo paradójico, con aumento de resistencia a la heparina, que a su vez incrementaría la cantidad de factor 4 plaquetario (28).

El anticuerpo propuesto por una gran mayoría como responsable de la reacción inmunológica es la IgG (8, 9, 12, 20, 38, 43, 44, 47). Sin embargo, la asociación entre plaquetas e IgG puede presentarse en trombocitopenias de otra etiología (28) y por lo tanto la medición de dicho anticuerpo no es específica para diagnosticar el problema.

Por otro lado, también se ha propuesto que dado el hecho de que la heparina es extraída de diferentes tejidos, muchos de ellos ricos en tromboplastina, un contaminante de este tipo no puede ser excluído como causa del fenómeno (4, 5). Otro investigador, considera que el antígeno que promueve anticuerpos es común a una gran variedad de preparaciones de heparina, quizás por algún contaminante en las mismas (47).

El papel del complemento en la etiología del problema no es claro y ha recibido poca atención. Se ha sugerido que la activación del sistema pudiese darse mediado por IgG o en otros casos por interacción directa con la heparina promoviendo subsecuentemente la destrucción plaquetaria (9).

Finalmente, se hace imperativo mencionar una última y reciente explicación sobre la etiología del fenómeno y que considera como base del problema, un anticuerpo dependiente de la heparina - IgG-, que a través de la vía de las prostaglandinas plaquetarias, induce la producción de tromboxano A-2, potente agente proagregante endógeno que tiene la propiedad de producir agregación plaquetaria y liberación de sustancias procoagulantes



y en consecuencia potencia la aparición de cuadros trombo-embolicos (12).

El tratamiento de la trombocitopenia como complicación del tratamiento con heparina se basa fundamentalmente en la omisión del medicamento (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 25, 27, 37, 38, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 58).

Para aquellos pacientes en quienes la anticoagulación sea mandatoria habra que considerar la posibilidad del uso de anticoagulantes orales (56); y como una última alternativa en los casos que se complican con trombosis y tienen contraindicaciones para el uso de anticoagulantes orales, puede considerarse la utilización de un nuevo heparinoide denominado Org 10172, un mucopolisacarido sulfatado originado de mucosa intestinal porcina, que tiene efecto inmediato, pero sin embargo aún se encuentra en etapa experimental (23).

Agentes defibrinantes o interrupción de la vena cava son medidas que también pueden ser consideradas (28).

## MATERIALES Y METODOS

POBLACION: La población estudiada consistió en pacientes de ambos sexos, que en los servicios de medicina o cirugía recibieron tratamiento con heparina. Las características de dichos pacientes fueron estandarizadas, de tal manera que todos fueron mayores de 55 años y recibieron profilácticamente, heparina de orígen bovino a dósis de 5,000 unidades cada 12 horas por vía subcutánea. Además no se incluyeron pacientes que al momento de su evaluación evidenciaron antecedentes de trombocitopenia de cualquier etiología o enfermedades de base como sepsis o CID. Así mismo, fueron excluídos todos aquellos que además de heparina tuviesen tratamiento con más de 3 medicamentos implicados en cuadros de trombocitopenia (55). El sexo no influyo en la selección de los pacientes.

MUESTRA: En vista de no contarse con antecedentes nacionales relativos al tema, la muestra se determinó en un total de 50 pacientes, ingresados consecutivamente y que fueron seleccionados a través de la evaluación de sus fichas clínicas, incluyendose en el estudio todos aquellos con las características arriba mencionadas.

VARIABLES: Las variables que se consideraron para la realización del estudio fueron las siguientes:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Indicación de la heparina.
4. Dósis (solo aquellos con 5,000 unidades cada 12 horas).
5. Vía de administración (solo subcutánea).
6. Relación: días de tratamiento - conteos plaquetarios.

7. Relación: días post-omisión del medicamento - conteos plaquetarios.

8. Diagnósticos (excluye a los pacientes con diagnósticos de sepsis o coagulación intravascular diseminada).

9. Medicamentos (exluye a los pacientes que además de heparina, digoxina, furosemide y/o ampicilina recibieron - tratamiento con cualquier otro de los medicamentos implicados en cuadros de trombocitopenia).

PROCEDIMIENTO: Para la realización del estudio, se consideraron las siguientes fases:

1. Obtención de 2 c.c. de sangre venosa, con jeringas descartables y agujas No. 21-22, mediante técnica ya conocida (33, 41, 52).

2. Habiendo separado la aguja de la jeringa, mezcla de la muestra con 2 mg. de ácido etilendiaminotetroacetico - (EDTA) trisódico, utilizado como anticoagulante (33, 53, 54).

3. Posteriormente, se procedio a efectuar el recuento plaquetario directo, mediante técnica de Rees-Ecker, y que contempla valores normales entre 150,000-500,000 plaquetas x $mm^3$ (33, 52, 53).

4. Los conteos efectuados por abajo de 150,000 se confirmaron mediante frote periférico teñodo con Wright (34, 54).

5. Todas las determinaciones fueron efectuadas por una sola persona, bajo condiciones estandarizadas y los hallazgos en frote periférico fueron confirmados por el asesor.



INSTRUMENTOS:

1. Boleta de recolección de datos elaborada por el investigador.

2. Citratos al 3.8% como diluyente.

3. Pipetas de Thoma.

4. Cámaras de Neubauer.

5. Cajas de Petri.

6. Laminillas cubre-objetos.

7. Laminillas porta-objetos.

8. Agitador mecánico.

9. Microscopio de contraste de fase.

RECURSOS HUMANOS:

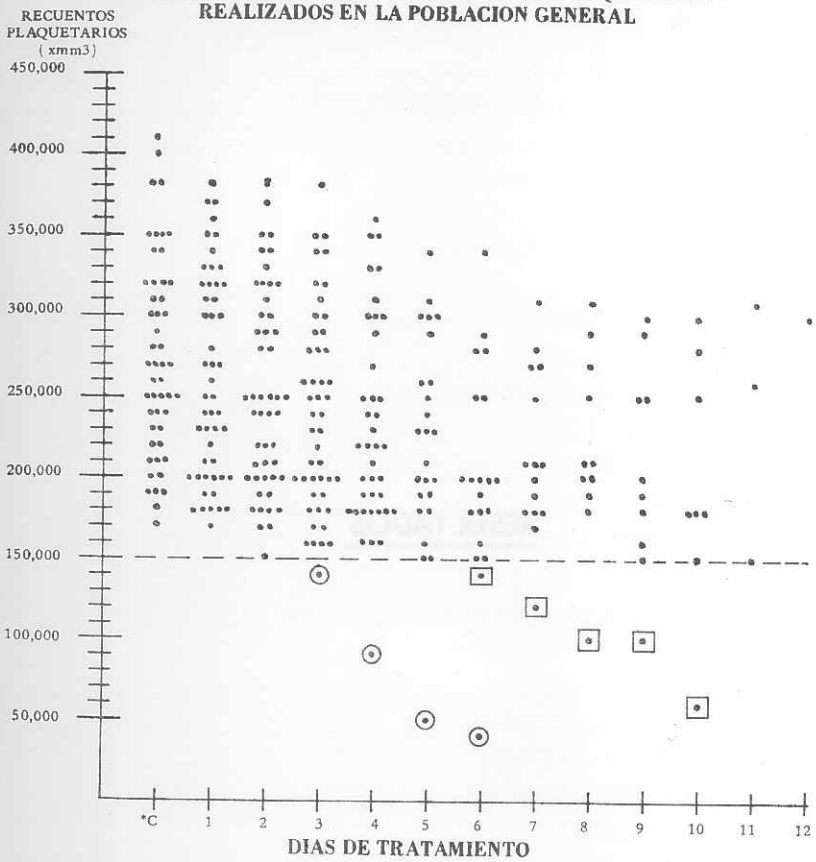
Asesor.
Personal paramédico y de laboratorio.
Investigador.

RECURSOS MATERIALES:

Laboratorio clínico, sección de Hematología del Hospital General San Juan de Dios.

GRAFICA No. 1

REPRESENTACION DE LOS 328 RECUENTOS PLAQUETARIOS REALIZADOS EN LA POBLACION GENERAL




*C = Control
⊙ = Corresponden a un solo paciente (caso No. 1)
⊡ = Corresponden a un solo paciente (caso No. 2)
– – – = Limite inferior normal

FUENTE. Boleta de recolección de datos. Hospital General San Juan de Dios, Julio-Agosto de 1984.



CUADRO No. 1

TOTAL DE PACIENTES CON Y SIN TROMBOCITOPENIA DISTRIBUIDOS SEGUN EL SEXO

| | NUMERO DE CASOS | | | |
|---|---|---|---|---|
| | F | M | Sub-total | % |
| Pacientes con Trombocitopenia | 1 | 1 | 2 | 4 |
| Pacientes sin Trombocitopenia | 27 | 21 | 48 | 96 |
| | | | 50 | 100 |

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos. Hospital General San Juan de Dios. Julio- Agosto de 1984.

CUADRO No. 2

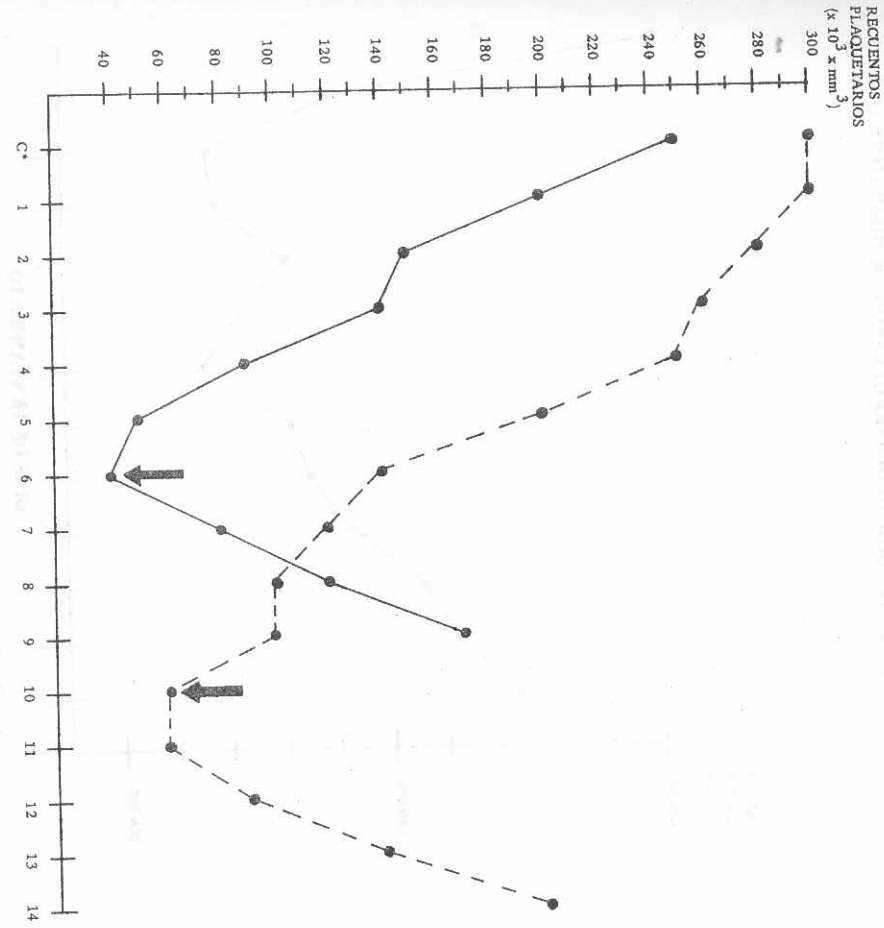
## CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA

| No. | Edad | Sexo | Diagnóstico | Intervalo entre inicio del Tx. E inicio de la Trombocitopenia. ( días ) | Conteo mínimo de plaquetas | Intervalo entre retiro del Tx. y recuperación de valores normales ( días) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 72a | M | Neumonía del lóbulo superior derecho | 3 | 40,000 x $mm^3$ | 3 |
| 2 | 60a | F | 1) Fibrilación auricular 2) Diabetes Mellitus | 6 | 60,000 x $mm^3$ | 4 |

FUENTE: Boleta de recolección de datos. Hospital General San Juan de Dios. Julio-Agosto de 1984.

GRAFICA No. 2

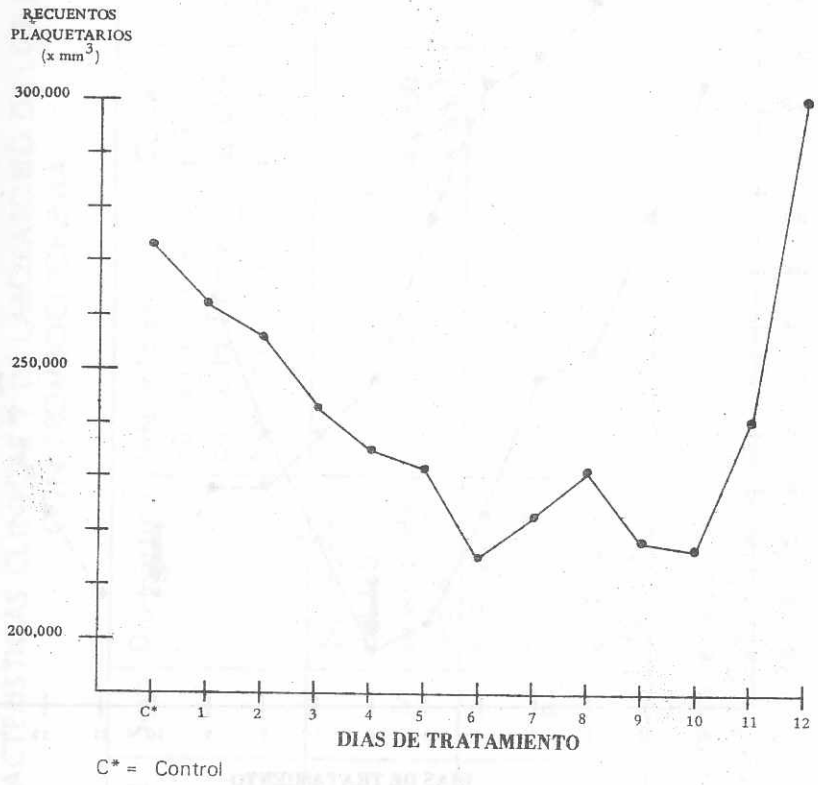
EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA DURANTE Y DESPUES DEL Tx. CON HEPARINA




FUENTE: Boleta de Recolección de datos. Hospital General San Juan de Dios. Julio-Agosto de 1984.

**GRAFICA No. 3**

**RECUENTOS PLAQUETARIOS PROMEDIO EN RELACION A LOS DIAS DE Tx. EN LOS PACIENTES QUE NO DESARROLLARON TROMBOCITOPENIA**




C* = Control

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos. Hospital General San Juan de Dios, Julio-Agosto de 1984.

CUADRO No. 3

RECUENTOS PLAQUETARIOS PROMEDIO EN RELACION A LOS DIAS DE TRATAMIENTO EN LA POBLACION NO TROMBOCITOPENICA

| INTERVALOS DE PLAQUETAS | DIAS DE TRATAMIENTO CON HEPARINA | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | * C | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 150,000-177,000 | 1 | 1 | 2 | 6 | 3 | 3 | 3 | 1 | | 2 | 1 | 1 | |
| 177,001-204,001 | 6 | 12 | 11 | 11 | 13 | 6 | 9 | 5 | 4 | 3 | 3 | | |
| 204,002-231,002 | 8 | 7 | 6 | 5 | 6 | 4 | | 3 | 2 | | | | |
| 231,003-258,003 | 6 | 5 | 10 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | | |
| 258,004-285,004 | 8 | 5 | 1 | 6 | 1 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| 285,005-312,005 | 5 | 4 | 6 | 5 | 5 | 4 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 312,006-339,006 | 4 | 7 | 5 | 2 | 2 | | | | | | | | |
| 339,007-366,007 | 6 | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | | | | | | | |
| 366,008-393,008 | 2 | 3 | 2 | 1 | | | | | | | | | |
| 393,009-420,009 | 2 | | | | | | | | | | | | |
| No. De Recuentos | 48 | 48 | 47 | 45 | 37 | 23 | 18 | 14 | 10 | 9 | 7 | 3 | 1 |
| PROMEDIO ( x $10^3$ x $mm^3$ ) | 274 | 262 | 256 | 243 | 235 | 232 | 216 | 222 | 231 | 219 | 217 | 240 | 300 |
| D.S. ( x $10^3$ x $mm^3$ ) | 63 | 64 | 61 | 61 | 61 | 55 | 54 | 45 | 46 | 55 | 59 | 82 | |

* C = Control D.S. = Desviación Estándar

FUENTE: Boleta de recolección de datos.
Hospital General San Juan de Dios. Julio-Agosto de 1984.

CUADRO No. 4

MEDICAMENTOS ASOCIADOS AL Tx. CON HEPARINA EN LA POBLACION GENERAL

| PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA | PACIENTES SIN TROMBOCITOPENIA |
|---|---|
| – FUROSEMIDE | – FUROSEMIDE |
| – DIGOXINA | – DIGOXINA |
| – INSULINA | – INSULINA |
| – PENICILINA | – PENICILINA |
| | – AMPICILINA |
| | – OTROS. |

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.
Hospital General San Juan de Dios.
Julio-Agosto de 1984.



CUADRO No. 5

INDICACIONES DE HEPARINA EN LA POBLACION GENERAL

| INDICACION DE LA HEPARINA | PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA | PACIENTES SIN TROMBOCITOPENIA | Sub-total | % |
|---|---|---|---|---|
| PROFILAXIS POR ENCAMAMIENTO | 2 | 30 | 32 | 64 |
| FIBRILACION AURICULAR | | 6 | 6 | 12 |
| ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR TROMBO-EMBOLICO | | 4 | 4 | 8 |
| INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO | | 4 | 4 | 8 |
| ANGINA PECTORIS | | 2 | 2 | 4 |
| CELULITIS DEL MIEMBRO SUPERIOR DERECHO | | 1 | 1 | 2 |
| CELULITIS FACIAL | | 1 | 1 | 2 |
| | | | 50 | 100 |

FUENTE: Boleta de recolección de datos.
Hospital General San Juan de Dios. Julio-Agosto de 1984.

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

La incidencia de trombocitopenia como complicación del tratamiento con heparina, ha sido en nuestro estudio de un 4% (cuadro No. 1). Este porcentaje esta en desacuerdo con el 30% reportado en una investigación previa, con similar número de casos y heparina del mismo origen (5). En dicha investigación sin embargo, el 100% de los pacientes recibieron como mínimo 5 días de tratamiento con heparina; mientras que en nuestra población esto no pudo ser estandarizado y únicamente 23 pacientes (46%) completaron el mismo tiempo de tratamiento (cuadro No. 3).

En otros estudios, el tiempo de administración del medicamento no parece tener influencia en la aparición de la trombocitopenia. Desafortunadamente estos datos no pueden tomarse como base para analizar nuestros resultados, pues corresponden en su totalidad a reportes aislados (3, 25, 44).

La dósis y vía de administración que hemos utilizado, fué también distintas de las empleadas por Belle y asociados, ya que mientras ellos la administraron por vía intravenosa y en dósis terapéuticas promedio de 28,000 unidades por día, nosotros elegimos la vía subcutánea y dósis profilácticas de 10,000 unidades al día. Sin embargo, estos factores no parecen influir en la aparición del fenómeno (1, 2, 3, 5, 13, 18, 22, 27).

En los pacientes trombocitopenicos, podemos observar (gráfica No. 2), que el intervalo entre inicio del tratamiento y la aparición del cuadro fué de 3 días para un paciente y 6 para el otro. A pesar de esta variación, ambos caen dentro del rango que ha sido reportado para esperar la aparición del fenómeno (3,

25, 44 ).

Con respecto al tipo de trombocitopenia, observamos que la forma de inicio, el curso y el conteo mínimo de plaquetas es similar en ambos pacientes (gráfica No. 2). Sin embargo, ninguno de los dos cuadros llena completamente todos los criterios para ser incluidos en una u otra de las clasificaciones que han sido mencionadas para este síndrome (27, 38). En ambos pacientes ha sido de tipo progresivo y agudo (27) y desde el punto de vista clínico libre de complicaciones (38). Es importante mencionar también que la falta de medios diagnósticos adecuados no permitió descartar la posibilidad de complicaciones trombo-embolicas asintomáticas asociadas.

Como una observación secundaria en el estudio, hemos encontrado que la población no trombocitopenica (Gráfica No. 3) tiene una curva, que basada en los recuentos promedio para cada día, es sugestiva de que en general la heparina tiende a disminuir el número de plaquetas circulantes. Desafortunadamente, ningún dato de este tipo es aportado en los estudios consultados y por lo tanto no es posible establecer comparaciones. Independientemente de esta observación, hay que tomar en consideración que nuestra curva es influida por la variabilidad en los días de tratamiento para cada paciente, ya que como puede observarse en el cuadro No. 3, sólo 23 pacientes (46 %) completaron 5 días con heparina y únicamente 1 (2%) llegó a 12 días de tratamiento.

Los medicamentos administrados concomitantemente con la heparina, han sido los mismos tanto en los pacientes trombocitopenicos como en los no trombocitopenicos (cuadro No. 4). Ninguno de estos medicamentos aparece como potencializador de los efectos trombocitopenicos de la heparina (7, 14, 32, 58); y



aunque han sido implicados en la etiología de cuadros de trombocitopenia (56), su participación en nuestros resultados es poco probable, ya que la furosemide se ha asociado con trombocitopenia en solo un 0.2% (14, 32); la ampicilina no esta concluyentemente relacionada con dicho cuadro (7) y la trombocitopenia por digoxina es extremadamente rara y no ha sido bien documentada (32, 58). Además tal y como se observa en la gráfica No. 2, ambos episodios de trombocitopenia revirtieron al omitir la heparina, a pesar de haberse continuado la administración de los otros fármacos.

La recuperación de valores normales después de omitido el medicamento fué similar y confirma que la reversión del cuadro ha de esperarse dentro de los 5 días posteriores a la omisión de la heparina (5, 9, 27).

## CONCLUSIONES

1. La trombocitopenia como complicación del tratamiento con heparina, se presentó en un 4% de los pacientes mayores de 55 años que recibieron heparina de orígen bovino en dósis de 5,000 unidades cada 12 horas.

2. Los medicamentos asociados no influyeron sobre el desarrollo de los casos de trombocitopenia.

3. La trombocitopenia dependiente de heparina es un cuadro reversible si se omite el medicamento.

4. Los pacientes que recibieron heparina pero que no desarrollaron trombocitopenia tuvieron tendencia a disminuir el número de plaquetas circulantes aunque sin alcanzar valores anormales.

## RECOMENDACIONES

1. Efectuar recuentos plaquetarios directos por lo menos cada 3 días a todos aquellos pacientes que reciben tratamiento con heparina de orígen bovino.

2. Omitir la heparina en aquellos pacientes que a través de un recuento directo o por frote periférico manifiesten disminución en el número de plaquetas circulantes por abajo de 150,000 x $mm^3$.

3. Considerar el uso de anticoagulantes orales en los pacientes que presenten trombocitopenia dependiente de heparina y que ameriten tratamiento anticoagulante.

4. Conducta conservadora en los pacientes que disminuyan el número de plaquetas circulantes durante el tratamiento con heparina, pero sin alcanzar valores anormales.

## RESUMEN

Hemos estudiado prospectivamente 50 pacientes de ambos sexos, todos mayores de 55 años y que fueron tratados con heparina de orígen bovino en dósis profilácticas de 5,000 unidades cada 12 horas, por vía subcutánea. Dos de ellos (4%) desarrollaron cuadros de trombocitopenia entre 3 y 6 días después de haber iniciado el tratamiento con heparina. Ambos pacientes presentaron una trombocitopenia aguda, progresiva con recuentos de plaquetas entre 40,000 - 150,000 x $mm^3$ y desde el punto de vista clínico ninguno presentó las complicaciones que se han asociado a este tipo de problemas (1, 3, 5, 27, 43, 44, 47, 58).

Ninguno de nuestros pacientes llena completamente los criterios para ser incluido en cualquiera de las dos clasificaciones que han sido descritas para este tipo de problemas (27, 38).

Ambos cuadros revirtieron dentro de los 5 días subsiguientes a la omisión de la heparina a pesar de haberse continuando la administración de otros fármacos que si bien son capáces de producir trombocitopenia (56), no aparecen como potencializadores de los efectos trombocitopenicos de la heparina (7, 14, 32, 58).

En los pacientes que no desarrollaron trombocitopenia parece haber una tendencia a la disminución en el número de plaquetas circulantes, recibieron el mismo tipo de medicamentos que la población trombocitopenica pero los días de tratamiento fueron distintos para la mayoría de los pacientes.

La falta de medios diagnósticos no permitió descartar la posibilidad de complicaciones asíntomaticas en los pacientes que desarrollaron los cuadros de trombocitopenia, sin embargo clínicamente estas no se presentaron.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS


1. Babcock, R.B. et al. Heparin induced immune throm bocytopenia. N Engl J Med 1976 July 29; 295 (5): 237-41

2. Babcock, R.B. et al. Thrombocytopenia during hepa rin therapy. N Eng J Med 1976 Nov 18; 295 (21): 1200-1

3. Bell, V.R. Thrombocytopenia occurring during heparin therapy. N Engl J Med 1976 July 29; 295 (5): 276-7

4. Bell, W.R. et al. Heparin associated thrombocytopenia: a comparison of three heparin preparations. N. Engl J Med 1980 Oct. 16; 303(16): 902-6

5. Bell, W.R. et al. Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin. Ann Intern Med 1976 Aug; 85 (2): 155-60

6. Besterman, E.M. et al. Heparin effects on irreversible platelet aggregation. Lancet 1972 Aug 5; 2 (7766): 282-3

7. Brooks, A.P. Thrombocytopenia during treatment with ampicillin. Lancet 1974 Sep 5; 2(7882): 723

8. Cines, D.B. et al. Immune thrombocytopenia. N. Engl J Med 1979 Jan 18; 300(3): 106-11

9. Cines, D. B. et al. Heparin associated thrombocytopenia. N Engl J Med 1980 Oct 2; 303 ( 14 );788-95.

10. Conn, R. B. Valores normales de laboratorio de importancia clínica. En: Beeson, P. B. y W. McDermott. Tratado de medicina interna de Cecil Loeb. 9 ed. México, Interamericana, 1977. pp. 2231-2239.

11. Curry, N. et al. Heparin sensitivity. Arch Intern Med 1973 Nov; 132 ( 5 ): 744-5.

12. Chong, B. H. et al. Heparin induced thrombocytopenia: association of thrombotic complications with heparin dependent IgG antibody that induces thromboxane synthesis and platelet aggregation. Lancet 1982 Dec 4; 2 ( 8310 ): 1246-8.

13. Chu, T. Thrombocytopenia associated with minidose heparin therapy. Postgrad Med 1981 Dec; 70 ( 6 ) : 73-8.

14. Duncan, A. et al. Thrombocytopenia caused by furosemide-induced platelet antibody. Lancet 1981 May 30; 1 ( 8231 ): 1210.

15. Erslev, A. J. et al. Fisiopatología de los trastornos hematológicos. En: Sodeman, W. A. y W. Sodeman Jr. Fisiopatología clínica. 5 ed. México, Interamericana, 1978. pp. 487-633.



16. Fratantoni, B. J. et al. Heparin induced thrombocytopenia; confirmation of diagnosis with in vitro methods. - Blood 1975 March; 45 ( 3 ): 395-401.

17. Gervin, A. S. Complications of heparin therapy. Surg Gynecol Obstet 1975 May; 140 ( 5 ): 789-96.

18. Gille, M. P. et al. Effects of heparin derived from different tissues on plasma phospholipids and platelet aggregation. Lancet 1973 Nov. 24; 2 ( 7839 ): 1204-5.

19. Gollub, S. et al. Heparin induced thrombocytopenia in man. J Lab Clin Med 1962 March; 59 ( 3 ): 430-4.

20. Green, D. et al. Heparin inmune thrombocytopenia: evidence for a heparin-platelet complex as the antigenic determinant. J Lab Clin Med 1978 Jan; 91 ( 1 ): 167-75.

21. Guyton, A. C. Hemostasia y coagulación de la sangre. En su: Tratado de fisiología médica. 5 ed. México, Interamericana, 1977. pp. 97-109.

22. Hammerschmidt, D. E. Thrombocytopenia during heparin therapy. N Engl J Med 1976 Nov. 18; 295( 21 ): 1200-1.

23. Harenberg, J. et al. Treatment of heparin induced thrombocytopenia with thrombosis by new heparinoid. - Lancet 1983 April 30; 1 ( 8331 ): 986-7.

24. Hrushesky, W. J. Thrombocytopenia induced by low-dose subcutaneous heparin. Lancet 1977 Dec 17; 2 ( 805 ): 1286.

25. Hrushesky, W. J. Subcutaneous heparin induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 1978 Oct; 138 (10): 1489-91.

26. Jick, H. et al. Efficacy and toxicity of heparin in relation to age and sex. N Engl J Med 1986 Aug 8; 279 ( 6 ): 284-6.

27. Kapsch, D. et al. Heparin induced thrombocytopenia - with thrombosis and hemorrhage. Arch Surg 1981 Nov; 116 ( 11 ): 1423-7.

28. King, D. J. Heparin-associated thrombocytopenia. Ann Intern Med 1984 April; 100 ( 4 ): 535-39.

29. Klein, H. G. et al. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. Ann Intern Med 1974 April; 80 ( 4 ) 477-80.

30. Kitti, J. et al. The frequency of thrombocytopenia in patients with heart disease treated with oral diuretics. Acta Med Scand 1968 March; 183(3):245-50.

31. Levine, W. G. Drogas anticoagulantes y antitrombóticas y trombolíticas. En: Goodman, L. S. y A. Gilman. Bases farmacológicas de la terapeútica. 4 ed. México, Interamericana, 1978. pp. 1136-1152.



32. Lowe, J. et al. Adverse reactions to furosemide in hospital inpatientes. Br J Haematol 1979 Aug 11; 2 ( 6185 ): 360-2.

33. Lynch, M. J. et al. Obtención de muestras de sangre y citometría hemática. En su: Métodos de laboratorio. 2 ed. México Interamericana, 1972. pp. 703-713.

34. Lynch, M. J. et al. Preparación y tinción de frotis de sangre periférica y médula ósea. En su: Métodos de Laboratorio. 2 ed. México, Interamericana, 1972. pp. 718-725.

35. Martin, E. W. et al. Drogas oficiales y no oficiales. En su: Farmacia práctica de Remington. 2 ed. Barcelona, UTEHA, 1965, pp. 725-1480.

36. Miescher, P. A. Drug induced thrombocytopenia. Sem Hematol 1973 Oct; 10 ( 4 ): 311-23.

37. Natelson, E. A. et al. Heparin Induce Thrombocytopenia: an unexpected response to treatment of consumption coagulopathy. Ann Intern Med 1969 Dec; 71 ( 6 ): 1121-4.

38. Nelson, J. et al. Heparin induced thrombocytopenia. - Arch Intern Med 1978 April; 138 ( 4 ): 548-52.

39. Nossel, H. L. Platelet disorders. In: Isselbacher K. J. - et al. Harrison's principles of internal medicine. 9 ed. New York Mc Graw Hill, 1980. pp. 1555-1559.

40. Palva, I. P. et al. Thrombocytopenia in heart failure. Acta Med Scand 1970 Mar; 168 ( 3 ); 429-30.

41. Platt, W. R. Maduración de los trombocitos, preparación de extensiones sanguíneas y recuento diferencial. En su: Atlas de hematología en color. Barcelona, Jims, 1972. pp. 89-100.

42. Powers, P. J. et al. Thrombocytopenia found uncommonly during heparin therapy. JAMA 1979 Jun 1; 241 ( 22 ): 2396-7.

43. Rhodes, G. R. et al. Heparin induced thrombocytopeeight cases with thrombotic-hemorrhagic complications. Ann Surg 1977 Dec; 186 ( 3 ): 409-16.

44. Rhodes, G. R. et al. Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. Surg Gynecol Obstet 1973 Mar; 136 ( 3 ): 409-16.

45. Salzman, E. W. et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. J Clin Invest 1980 Jan; 65 ( 1 ): 64-73.

46. Stevenson, M. M. Thrombocytopenia during heparin therapy. N Engl J Med 1976 Nov 18; 295 ( 21 ): 1200-1.

47. Trowbridge, A. A. et al. Heparin related immune thrombocytopenia, studies of antibody-heparin especificity. Am J Med 1978 Aug; 65 ( 2 ):277-83.



48. United States Pharmacopenia. The pharmacopeia of the United States of America: The nacional formulary. 20 rev. Washington, U.S.P., 1980. pp. 1453 ( 50, 365, 366 ).

49. Wahl, T. O. et al. Thrombocytopenia associated with antiheparin antibody. JAMA 1978 Dec 1; 240 ( 23 ): 2560-2.

50. Walton, P. L. et al. Heterogenecity of heparin. Br J Haematol 1966 Oct; 12 ( 4 ) 310-24.

51. Wessler, B. S. et al. Heparin: new concepts relevant to clinical use. Blood 1979 April; 53 ( 4 ); 525-537.

52 Wintrobe, M. M. et al. Enfoque diagnóstico de las alteraciones hematológicas. En su: Hematología clínica. 4 ed. Buenos Aires, Intermédica, 1979. t. 1. pp. 3-38.

53. Wintrobe, M. M. et al. Enfoque de los problemas hematológicos. En su: Hematología clínica. 4 ed. - Buenos Aires, Intermédica, 1979. t. 2. pp. 3-29.

54. Wintrobe, M. M. et al. Principles of hematologic examination. In their: Clinical hematology. 8 ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981. pp. 7-32.

55. Wintrobe, M. M. et al. The diagnostic approach to the bleeding disorders. In their: Clinical Hematology. 8 ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981. pp. 1045-1071.

56. Wintrobe, M. M. et al. Thrombocytopenia. In their: Clinical hematology, 8 ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981. pp. 1090-1127.

57. Wintrobe, M. M. et al. Thrombosis and antithrombotic therapy. In their: Clinical hematology. 8 ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981. pp. 1247-1272.

58. Young, R. et al. Thrombocytopenia due to digitoxin, demonstration of antibody and mechanisms of action. Am J Med 1966. Oct; 41 (4): 605-14.

59. Zalcberg, J. R. et al. Heparin induced thrombocytopenia with associated disseminated intravascular coagulation. Br J Haematol. 1983 Aug; 54 (4): 655-6.

Vo Bo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION



# APENDICE

## BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

1.- EDAD: _____

2.- SEXO: F. M.

3.- INDICACION DE LA HEPARINA - DOSIS - VIA

a) _____ _____ _____

b) _____ _____ _____

4.- RECUENTO DE CONTROL: _____

a) RECUENTOS SUBSIGUIENTES: _____ _____ _____

b) DIAS DE TRATAMIENTO: _____ _____ _____

a) _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____

b) _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____

5.- a) DIAS POST-OMISION DEL Tx. _____ _____ _____

b) RECUENTOS PLAQUETARIOS: _____ _____ _____

c) _____ _____ _____ _____ _____ _____

b) _____ _____ _____ _____ _____ _____

6. DIAGNOSTICOS

a) _____

b) _____

c) _____

7.- MEDICAMENTOS

a) _____

b) _____

c) _____

d) _____

e) _____



CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

( C I C S )

CONFORME:

Dr. Julio Enrique Cáceres Figueroa.

SATISFECHO:

Dr. Jorge Arturo Estrada S.

REVISOR:

Dr. Jorge Arturo Estrada S.
Colegiado 1128

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámbara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 21 de Noviembre de 1984

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).