

# Estrategia quirúrgica en paciente con enfermedad pulmonar tromboembólica crónica secundaria a síndrome antifosfolipídico que desarrolla trombocitopenia inducida por heparina



ATENEO

**Surgical strategy in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension secondary to antiphospholipid syndrome who develop heparin induce thrombocytopenia.**

Bet L, Aris Cancela ME, Colimodio P, Carricondo E, Paganini MI, Ravchina I, Rosa CM, Vaccarino G, Bilbao J.  
*Hospital Universitario Austral*

lucia.bet.ortiz@gmail.com

Fecha recepción: 21/08/2019  
Fecha aprobación: 27/08/2019

HEMATOLOGÍA  
Volumen 23 n° 2: 75-81  
Mayo - Agosto 2019

**Palabras claves:** síndrome antifosfolipídico, hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo crónico, trombocitopenia inducida por heparina.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, heparin induce thrombocytopenia.

## Resumen

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es una enfermedad autoinmune multisistémica que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociado a manifestaciones clínicas<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar (HTP) secundaria a tromboembolismo crónico requiere los siguientes criterios diagnósticos<sup>(2)</sup>:

- hipertensión pulmonar: presión media en arteria pulmonar > 20 mmHg en reposo y una resistencia vascular pulmonar  $\geq$  3 UW en ausencia de elevada presión capilar de enclavamiento.

- oclusión tromboembólica proximal o distal.

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una complicación poco frecuente que se presenta luego de la exposición a la misma, ya sea heparina

no fraccionada o de bajo peso molecular. Se produce independientemente de la dosis, esquema o vía de administración. Está dada por la formación de anticuerpos IgG dirigidos contra el complejo factor plaquetario 4 (FP4)-heparina; éstos generan activación plaquetaria, lo que lleva a la trombosis arterial o venosa catastrófica con alta tasa de mortalidad (cerca al 20%). Hoy en día, gracias al mejor conocimiento de la entidad y al alto índice de sospecha, ésta ha descendido a < 2%.

Se presenta el caso de una paciente de 41 años derivada de Perú para realizar tromboendarterectomía pulmonar por enfermedad tromboembólica pulmonar crónica secundaria a síndrome antifosfolipídico. La paciente venía bajo tratamiento anticoagulante

con anti-vitamina K, se realizó rotación a heparina no fraccionada para la cirugía. Al quinto día de internación desarrolló HIT, se rotó anticoagulación a bivalirudina con monitoreo del tiempo de trombina (TT). Se pospuso el procedimiento quirúrgico y se externó con anticoagulación oral. Luego, ante la falta en nuestro país de anticoagulante alternativo para el tratamiento de HIT y la negatividad de los anticuerpos, se definió en ateneo conjunto con cirugía cardiovascular y cardiología realizar el procedimiento quirúrgico utilizando heparina no fraccionada sólo durante la circulación extracorpórea y, en el post-operatorio, utilizar las únicas ampollas restantes de bivalirudina en Argentina.

### Summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune multisystemic disease characterized by the presence of persistent laboratory evidence of antiphospholipid antibodies associated to clinical manifestations<sup>(1)</sup>.

The diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) requires both of the following criteria<sup>(2)</sup>:

- pulmonary hypertension must be present, defined as a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) >20 mmHg at rest and the pulmonary vascular resistance is  $\geq 3$  Woods units in the absence of an elevated pulmonary capillary wedge pressure (ie, PCWP is  $\leq 15$  mmHg).

- thromboembolic occlusion of the proximal or distal pulmonary vasculature must exist and be the presumed cause of the pulmonary hypertension.

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a life-threatening complication of exposure to heparin (unfractionated heparin or low molecular weight heparin) that occurs in a small percentage of patients exposed, regardless of the dose, schedule, or route of administration. HIT results from an autoantibody directed against endogenous platelet factor 4 (PF4) in complex with heparin. This antibody activates platelets and can cause catastrophic arterial or venous thrombosis with a mortality rate as high as 20 percent; although with improved recognition and early intervention, mortality rate has been reported as below 2 percent.

We present the case of a 41 years old female patient from Peru. She was sent to our Hospital to realize thromboendarterectomy because of chronic throm-

boembolic pulmonary hypertension secondary to antiphospholipid syndrome. She was anticoagulated with anti-vitamin K anticoagulants. At hospital this was changed to unfractionated heparin; and at the fifth day she developed HIT. Because of this, the treatment was rotated to bivalirudin, with TT controls. The surgery was postponed and she left the institution with oral anticoagulation.

Because of the lack of bivalirudin in our country, in a multidisciplinary discussion, we decided to utilize unfractionated heparin only during the extracorporeal circulation bomb. After the surgery, we used the few blisters of bivalirudin left in Argentine.

### Introducción

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociados a manifestaciones clínicas trombóticas y/o morbilidad obstétrica. Según los criterios de Miyakis (o Sapporo modificado) se realiza el diagnóstico cuando cumple, al menos, un criterio clínico más un criterio de laboratorio:

1. evento tromboembólico vascular: venoso, arterial, de pequeños vasos o morbilidad obstétrica ( $\geq 1$  muerte de feto morfológicamente normal con  $\geq 10$  semanas de gestación;  $\geq 1$  parto prematuro antes de la semana 34 de gestación con feto morfológicamente normal debido a eclampsia, preeclampsia, o insuficiencia placentaria; o  $\geq 3$  abortos espontáneos consecutivos con  $\geq 10$  semanas de gestación no explicados por otra causa).

2. presencia de anticuerpos antifosfolípidos en  $\geq 2$  ocasiones (separados por al menos 12 semanas y dentro de los 5 años de la manifestación clínica), representados por la presencia de  $\geq 1$  de los siguientes:

- anticoagulante lúpico (AL) en plasma.
- título medio o alto de anticuerpos anticardiolipinas ( $> 40$  GPL o MPL o  $>$  percentil 99) de isotipos IgM o IgG.
- anticuerpos anti-B2 glicoproteína-1 IgM o IgG en plasma.

El SAF puede ser primario o asociado a otra patología autoinmune (más frecuentemente lupus eritematoso sistémico). Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene SAF primario y la otra mitad asociado a otra patología inmune.

En una serie de 1.000 pacientes, las manifestaciones clínicas fueron las siguientes: 32% TVP, 22% trom-

bocitopenia, 20% livedo reticularis, 13% ACV, 9% TVS, 9% TEP, 8% pérdida fetal, 7% AIT<sup>(3)</sup>. También existen manifestaciones clínicas asociadas al SAF: enfermedad valvular cardíaca, HTP, úlceras cutáneas, trombocitopenia, insuficiencia suprarrenal secundaria a infarto hemorrágico y déficit cognitivo<sup>(1,3-6)</sup>.

Pacientes con SAF con AL positivo como aquéllos con títulos medio-altos de anticuerpos anticardiolipinas, tiene mayor riesgo de desarrollar evento tromboembólico venoso o arterial, con un OR de 11 y 1,6 respectivamente<sup>(7)</sup>.

La tasa de recurrencia de eventos trombóticos es variable según los distintos estudios, con un riesgo anual que va desde 5-12%<sup>(8,9)</sup>. En los pacientes con un primer evento de tromboembolismo venoso espontáneo, en los que el tratamiento anticoagulante se suspendió, el riesgo anual es mucho mayor (10-20%)<sup>(10)</sup>. El factor de riesgo más importante para la recurrencia trombótica es la presencia de AL o la triple positividad de los anticuerpos<sup>(9,11,12)</sup>. En un reporte con 186 recurrencias en 101 pacientes, el sitio de recurrencia fue arterial en el 93% de los que inicialmente tuvieron un evento arterial y un 76% la recurrencia fue venosa en aquéllos en los que el primer evento fue venoso. Los factores que predicen la predilección por arterial o venoso son aún desconocidos<sup>(13)</sup>.

La historia natural de la embolia pulmonar aguda es la resolución casi total del cuadro con anomalías vasculares residuales mínimas, salvo en una minoría de pacientes que desarrollará hipertensión pulmonar o enfermedad tromboembólica crónica (obstrucción vascular pulmonar post-embólica sintomática sin hipertensión pulmonar). La incidencia exacta de la HTP secundaria a tromboembolismo crónico se desconoce, pero se estima entre 0,57-3,8% entre los sobrevivientes de un embolismo agudo<sup>(14)</sup> y cerca del 10% en aquéllos con embolias recurrentes.

Aquellos pacientes que no reciben tratamiento, desarrollan insuficiencia cardíaca derecha y fallecen; por lo que todos los pacientes deben recibir tratamiento. El primer paso en el tratamiento es el inicio de la anticoagulación, para prevenir la recurrencia tromboembólica y la trombosis arterial *in situ*<sup>(16)</sup>. El paso siguiente es la evaluación del paciente para el tratamiento quirúrgico (tromboendarterectomía), ya que es el único tratamiento definitivo y el de elección.

En relación al HIT, podemos decir que existen dos tipos (I y II) y que sólo el tipo II tiene relevancia clínica. Existen 5 fases del HIT (sospecha de HIT, HIT agudo, HIT A subagudo, HIT B subagudo, HIT remoto). Se ha reportado una incidencia cercana al 5% de HIT en aquellos pacientes expuestos a heparina por más de 4 días. Existen ciertos factores que aumentan su frecuencia (cirugía, exposición previa a heparina no fraccionada en pacientes quirúrgicos, sexo femenino, edad). Alguno de ellos con resultados controvertidos.

La plaquetopenia es la manifestación clínica más frecuente (85-90%). Típicamente inicia a los 5-10 días de la exposición a la heparina. El nadir es cercano a 60.000/mm<sup>3</sup>. Los fenómenos trombóticos ocurren en el 50% de los pacientes que no son tratados con un anticoagulante alternativo, siendo los fenómenos venosos más frecuentes que los arteriales (20-50% vs 3-10% respectivamente).

El diagnóstico se realiza con los hallazgos clínicos y de laboratorio. Existe un índice de probabilidad (4T), que tiene en cuenta distintas variables. En aquéllos con un índice intermedio-alto (más de 4 puntos) se solicitan anticuerpos por ELISA (positivo  $\geq 2$  OD) o un resultado positivo por método funcional.

En aquellos pacientes con un índice intermedio-alto, hasta la llegada del resultado de los anticuerpos, se debe suspender la anticoagulación con heparina y rotar a otro anticoagulante.

### Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 41 años derivada de Perú. Ingresó al hospital para la realización de tromboendarterectomía por HTP secundaria a tromboembolismo crónico secundario a SAF.

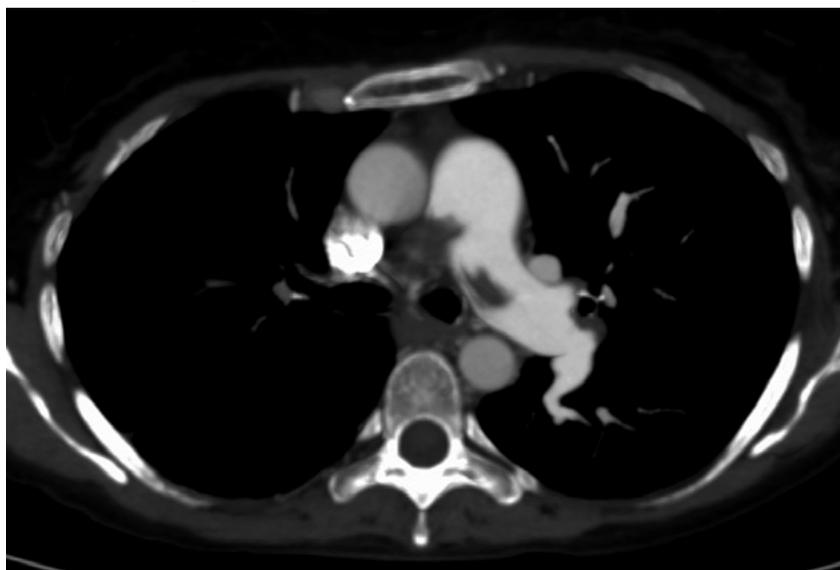
Tenía antecedentes de un embarazo complicado con eclampsia y trombosis venosa profunda (TVP) proximal izquierda secundaria a trauma, por lo había completado 6 meses de anticoagulación. Al año de este evento presentó disnea, se realizó el diagnóstico de tromboembolismo de pulmón (TEP) y reinició la anticoagulación. Intratratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) presentó un nuevo TEP. Se implantó filtro de vena cava inferior permanente. En su estudio se diagnosticó SAF primario. Nueve años más tarde presentó nuevo evento de TEP bajo anticoagulación en rango.

En Junio de 2017 ingresó al Hospital Austral para

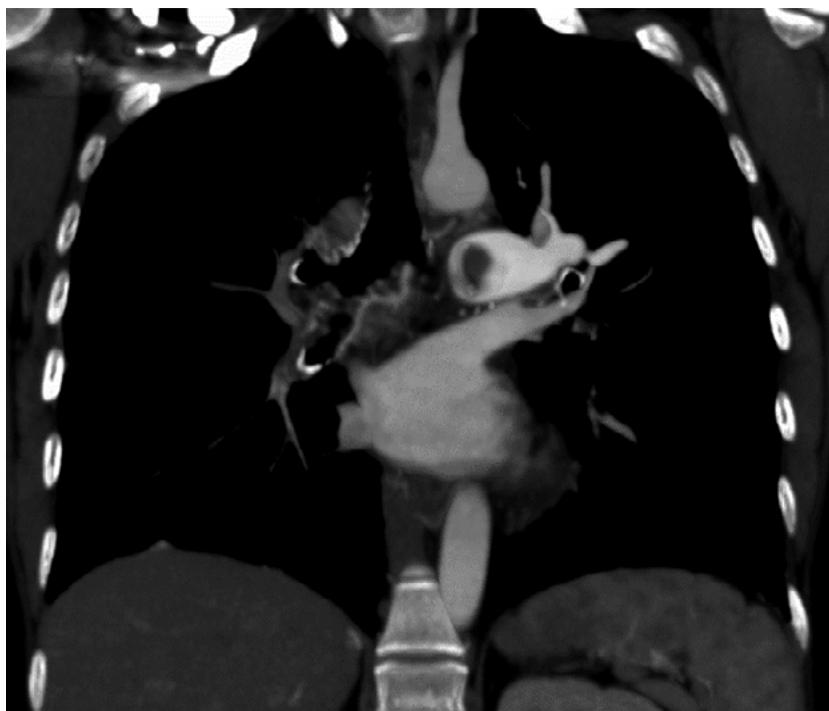
resolución quirúrgica de HTP crónica. Venía bajo anticoagulación con warfarina, con requerimiento de oxígeno con cánula a bajo flujo.

Al ingreso al hospital se realizaron distintos estudios complementarios. De ellos, como datos positivos presentaba plaquetopenia leve  $106.000/\text{mm}^3$ , TP 28%, apTT 186 seg (VN 22-37 seg) RIN 2.44, anticuerpos anticardiolipinas (ACL) IgG 104 U/l IgM 20 U/l, anticuerpos anti- $\beta_2$ GPI IgG 153 U/l

IgM 4 U/l, AL positivo. Angiotomografía de tórax: defecto de relleno endoluminal completo en el origen de la arteria pulmonar (AP) derecha con ausencia de opacificación poscontraste de arterias lobares de dicho hemitórax. Defecto de relleno parcial en región proximal de la AP izquierda. Dilatación del tronco de la arteria pulmonar (35 mm) y de arterias bronquiales. Alteración difusa de la densidad del



Angiotomografía de tórax. Corte coronal defecto de relleno parcial en región proximal de la AP izquierda



Angiotomografía de tórax. Corte sagital defecto de relleno completo en el origen de la AP derecha.

parénquima pulmonar bilateral con consolidaciones triangulares de base pleural que podrían atribuirse a áreas de infarto.

Angiotomografía de abdomen y pelvis: reducción marcada del calibre de la vena cava inferior con trayecto infrahepático filiforme y filtro en su extremo distal. Defecto de relleno endoluminal en venas ilíacas primitiva y externa derecha. Circulación colateral venosa abdominal en hilios renales y región hipogástrica con drenaje hacia el sistema álgico. Ecocardiograma con función ventricular derecha conservada, dilatación leve del tronco de la arteria pulmonar. Test de caminata de 6 minutos con desaturación significativa (>5%). Centellograma V/Q: ausencia de perfusión con hipoventilación de todo el pulmón derecho, compatible con TEP subagudo de la AP derecha y TEP crónico de 2 segmentos del pulmón izquierdo. Cateterismo derecho e izquierdo con medición de presiones:

volumen minuto 5.03 L/min, índice cardíaco 3.03 l/min/m<sup>2</sup>, presión capilar pulmonar 14 mmHg, presión arteria pulmonar sistólica 53 mmHg, media 32 mmHg, diastólica 20 mmHg, presión ventrículo derecho sistólica 55 mmHg, presión media en aurícula derecha 4 mmHg, resistencia vascular pulmonar 288 dinas/seg/cm<sup>2</sup>.

Se inició puente de anticoagulación con HBPM para la cirugía. Recibió enoxaparina y al quinto día evolucionó con descenso del recuento plaquetario. El índice 4T fue de 6 puntos (alta probabilidad). Se solicitaron anticuerpos anti FP4 heparina, que resultaron positivos (2 U/I positivo). Ante la sospecha clínica, y antes de tener los resultados de laboratorio, se rotó la anticoagulación a bivalirudina y se suspendió la cirugía. Los controles de laboratorio se realizaron con el TT diluido (se efectuó una curva de calibración del TT con bivalirudina). La paciente estuvo en rango de anticoagulación durante la utilización de la misma. Una vez recuperado el recuento plaquetario basal se cabalgó la anticoagulación con warfarina con RIN en rango (dosaje de factor II 25%).

Durante la internación fue evaluada por el servicio de reumatología, que luego de la evaluación clínica y de laboratorio, confirmó el diagnóstico de SAF primario. Con la paciente clínicamente estable, se dio el alta nosocomial con hidroxicloroquina 200 mg/día, aspirina 100 mg/día, y warfarina.

En seguimiento ambulatorio se solicitaron en tres

ocasiones anticuerpos anti FP 4, siendo en todas las muestras negativos.

En noviembre de 2017 se realizó la tromboendarterectomía bilateral de arteria pulmonar, utilizando heparina no fraccionada sólo durante la circulación extracorpórea, y sólo bivalirudina en el postoperatorio inmediato.

En el postoperatorio inmediato evolucionó con shock vasopléjico, con requerimiento de óxido nítrico. Posteriormente evolucionó con plaquetopenia (petequias generalizadas) y anemia progresivas. Se solicitaron anticuerpos anti-FP 4, resultando negativos. También se realizó test de Coombs directo, siendo éste positivo. Por lo que ante estos hallazgos se interpretó el cuadro como síndrome de Evans, recibiendo tratamiento con gammaglobulina y corticoides. Luego del tratamiento instaurado, evolucionó con aumento del recuento plaquetario y de la hemoglobina.

Una vez retirados los tubos de drenaje se rotó anticoagulación a warfarina manteniendo bivalirudina hasta obtener un RIN 2-3. Con buena evolución en seguimiento ambulatorio, regresó a su país de origen para continuar con los controles.

## Discusión

Presentamos el siguiente caso clínico ya que nos representó un desafío terapéutico debido al desarrollo de HIT antes del procedimiento quirúrgico. Es sabido que se debe rotar el anticoagulante y se debe evitar la heparina, a la vez que para las cirugías cardiovasculares, la heparina es el anticoagulante de elección por su administración parenteral, de fácil monitoreo, amplia experiencia en su utilización y fácil reversión con protamina.

La evidencia disponible en este escenario es escasa. Hallamos el reporte de un caso publicado en 2016, en el que se utilizó bivalirudina (con monitoreo del ACT), y posterior utilización de ultrafiltración durante el período de parada circulatoria con hipotermia, para la eliminación de la droga con el fin de evitar la coagulopatía posparocardiocirculatorio<sup>(17)</sup>.

A la poca evidencia disponible, debemos sumarle las limitaciones a las que nos enfrentamos en nuestro medio, ya que en Argentina no contamos con anticoagulantes alternativos ante un paciente con diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

En el período de atención de la paciente disponíamos de escasas ampollas de bivalirudina.

Luego de un episodio de HIT los anticuerpos IgG se detectan hasta 40-100 días después (mediana de tiempo), dependiendo del tipo de ensayo empleado. El intervalo mínimo para el desarrollo de HIT luego de la exposición a la heparina es de 5 días, independientemente del antecedente positivo. Esto significa que, ante la ausencia de anticuerpos circulantes, y cuando la heparina sea el anticoagulante de elección (cirugías cardiovasculares), el paciente puede ser reexposto a la heparina el día de la cirugía de forma segura por un período corto de tiempo<sup>(18,19)</sup>. Ya que luego de la reexposición se desarrollarán los anticuerpos entre el quinto al décimo día por la respuesta anamnésica, pero la heparina ya no estará circulando, lo que hace menos probable que se desarrolle HIT.

El riesgo de recurrencia del HIT, luego de 1-2 sema-

nas de la reexposición a la heparina, se ha estimado en un 2-5% y se atribuye a la formación tardía de anticuerpos que activan las plaquetas aún en ausencia de heparina<sup>(18)</sup>. En una serie de casos publicada en 2016 en donde 20 pacientes con historia de HIT clínico fueron reexpuestos a la heparina, sólo uno de ellos desarrolló HIT recurrente en el postoperatorio<sup>(18)</sup>. En estos pacientes es de suma importancia la reexposición a la heparina sólo durante el procedimiento quirúrgico, evitando la misma en el postoperatorio (sea en forma de profilaxis, bolos, etc.). Como también es de vital importancia el monitoreo diario del recuento plaquetario en este período, ya que existen múltiples causas de trombocitopenia además de la recurrencia del HIT (trombocitopenia por la circulación extracorpórea, trombocitopenia inducida por drogas, púrpura post-transfusional, etc.).

**Conflictos de interés:** La Dra Aris Cancela declara haber recibido honorarios por parte de Boehringer Ingelheim y Bayer por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Karen S, Savino S, Philip G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2018 January;4:17103.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1).
3. Cervera R, Piette J, Font J et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Arthritis and Rheumatism*. 2002 April;46(4):1019-1027.
4. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498.
5. Tektonidou MG, Varsou N, Kotoulas G et al. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2278.
6. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015 May;14(5):401-14.
7. Galli M, Luciani D, Bertolini G et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1827-32.
8. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1011-8.
9. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237.
10. Kearon C, Parpia S, Spencer FA et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131(19):2151.
11. Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3(6):1231-8.
12. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid

- syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006 Sep;96(3):337-41.
13. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332(15):993.
  14. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
  15. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41(2):462.
  16. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2011;364(4):351.
  17. Neal D, Jonathan H, Milo E et al. Pulmonary Endarterectomy Under Hypothermic Circulatory Arrest in a Patient With Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jun;30(3):741-5.
  18. Warkentin TE, Anderson JA. How I treat patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2016;128(3):348.
  19. Pötzsch B, Klövekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2000;343(7):515.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.