

TROMBOCITOPENIA INDUSĂ DE HEPARINĂ. GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Daniela Filipescu

DEFINIȚIE, INCIDENȚĂ

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este definită ca o scădere a numărului plachetelor, asociată sau nu cu tromboze (TIHT), care apare la scurt timp de la începerea tratamentului cu heparină și, aparent, nu are altă cauză sau se însoțește de un test pozitiv pentru anticorpi dependenți de heparină.^{1,2} Recent, TIH a fost definită ca “sindrom protrombotic indus paradoxal de un anticoagulant și caracterizat prin trombocitopenie”.³ Această definiție pune accentul pe gravitatea sindromului și sugerează că prezența anticorpilor nu este obligatorie.

Există 2 tipuri de trombocitopenie asociată heparinei, cea de tip I, datorată aglutinării trombocitelor, care apare în primele zile de tratament în aproximativ 25% din cazuri, este ușoară, reversibilă, autolimitată în timp⁴ și cea de tip II, de cauză imună, severă, progresivă, asociată cu tromboze arteriale sau venoase.¹ Diferențierile între cele 2 tipuri de trombocitopenie sunt redată în tabelul 1.

Tabelul 1. Diferențele principale ale celor 2 tipuri de TIH (după Alving)¹

Tipul de trombocitopenie	TIH tip I	TIH tip II
Debut	În primele 4 zile	5-15 zile sau mai rapid
Nr. trombocite	100000-150000 elem/mm ³	20000 –150000 elem/mm ³
Incidență	5-30%	1-3%
Complicații	Nu	Tromboembolice
Recuperare	1-3 zile	5-7 zile
Cauză	Agregate slabe	Activare plachetară prin IgG
Evoluție naturală	Benignă	Malignă

Universitatea de Medicină și Farmacie «Carol Davila» București
Institutul de Boli Cardio-Vasculare «Prof. Dr. C.C. Iliescu»

Deoarece anticorpii dependenți de heparină produși în TIH sunt activatori plachetari și induc o producție masivă de trombină, generând o stare de hipercoagulabilitate asociată cu tromboze arteriale și venoase, este adecvată includerea TIH printre trombofiliiile dobândite.³

Incidența TIH variază între de 0,5-5%, în funcție de definiția TIH, tipul și proveniența heparinei utilizate și populația studiată.⁶ Introducerea în definiția TIH a scăderii trombocitelor cu peste 50% față de vârful postoperator, a crescut incidența, într-o populație ortopedică, de la 2,7% la 4,8% în cazul heparinei nonfracționată (HNF) și de la 0 la 0,6% pentru heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM).⁷ TIH este mai frecventă după administrarea de heparină bovină decât porcină,⁸ după HNF decât după HGMM și la bolnavii chirurgicali, în comparație cu cei medicali sau obstetricali.⁹ Între intervențiile chirurgicale, cele cu risc mai mare sunt cele ortopedice și cele cardiace.

Cel mai mare risc de TIH (5%) a fost descris post-chirurgie ortopedică, la pacienții care au primit tratament cu HNF pe o perioadă de peste 2 săptămâni.⁹ Între bolnavii medicali, subgrupurile cu risc mai mare de TIH sunt reprezentate de bolnavii neurologici (2,5%)¹⁰ și bolnavii cu hemodializă cronică (3,9%).¹¹ Incidența TIH la bolnavii cu sindroame coronariene acute tratați cu heparină, este de 1,6%.¹²

Date recente dintr-o populație mixtă de peste 10000 de pacienți care au primit HNF sau HGMM, indică o incidență globală a TIH de 0,99%.¹³ Dintre aceștia, 72% au fost internați în servicii chirurgicale, 23% în servicii medicale și 5% în obstetrică sau pediatrie. Morbiditatea a fost de 30% iar mortalitatea de 6,9%.

Scăderea incidenței TIH în ultimii ani, față de anii '80, este datorată înlocuirii HNF bovine cu cea porcină, reducerii duratelor de tratament, folosirii HGMM și monitorizării mai atente a numărului de trombocite în cursul tratamentului.¹ Se știe că riscul

aparitiei TIH crește cu fiecare zi de tratament heparinic care depășește 4 zile, riscul imunizării scăzând după ziua a 10-a.⁷ Practic, administrarea heparinei peste o săptămâna este predictivă pentru TIH.¹⁴ Riscul trombotic este și el crescut în primele zile, fiind de 5-10% pe zi în primele 2 zile de tratament¹⁵ și ajungând la 30 de zile la un risc cumulativ de 40-50%.^{9,16} În acest interval de timp, frecvent, bolnavii sunt deja externati și incidența sindromului poate fi subestimată.

PATOGENIE

Mecanismul TIH este imun și constă în formarea anticorpilor împotriva complexului rezultat prin legarea inițială a heparinei de factorul 4 plachetar (F4P).^{3,19} Anticorpul se leagă de complexe multimoleculare heparină-F4P de la suprafața plachetelor, iar complexul nou format ocupă receptorul Fc II (Fcγ RIIa) plachetar, rezultând activare celulară, plachetară, endotelială și leucocitară.^{1,7} Activarea plachetară induce eliberarea de microparticule și translocarea externă a fosfolipidelor anioinice care, în prezența factorului tisular și a factorului VIIa, favorizează asamblarea tenazei și protrombinazei și explozia de trombină.¹ Este posibil ca anticorpul dependent de heparină să stimuleze direct expresia factorului tisular (FT) de către celulele endoteliale.¹⁷

Trombocitopenia este datorată eliminării în sistemul reticuloendotelial a trombocitelor activate sau acoperite cu anticorpi,¹⁸ iar trombozele se explică prin statusul hipercoagulant indus.¹⁹ Trombozele se produc, mai ales în cazurile cu distrugerii tisulare întinse, cum ar fi postoperator, în sepsis sau în tromboze preexistente, în care expresia FT este importantă.¹ Prezența altor factori activatori ai plachetelor are efect sinergic. Astfel, eliberarea de citokine în contextul inflamator perioperator sau din sepsis, scade pragul activării plachetare, rezultând eliberare de F4P și predispunând la apariția TIH și trombozelor.⁵

Anticorpul produs în TIH sunt, de obicei, de tip IgG dar pot apărea și anticorpi de tip IgM sau IgA.¹⁹ Aceștia din urmă nu sunt însă patogenici, nefiind incriminați în producerea sindromului clinic. Ei se formează relativ rapid, la câteva zile (aproximativ 5 zile) de la expunerea la heparină³ și rămân în circulație între 50 de zile și 3 luni, în funcție de metoda de determinare.²⁰

După dispariția din circulație a anticorpilor, reinjectarea heparinei poate determina un răspuns anamnestic, cu sinteza de anticorpi de către limfocitele B, dar acest răspuns durează câteva zile.²¹ Existența acestei ferestre imune, ofera posibilitatea folosirii heparinei pe perioade scurte perioperatorii, în cazurile

de TIH în antecedente în care anticorpul nu mai sunt prezente (faza latentă). Pe de altă parte, readministrarea heparinei la pacientii cu TIH în antecedente, dar cu teste negative pentru anticorpi, nu rezultă întotdeauna în sinteza de novo de anticorpi și TIH clinic.²⁰

Factorii de risc ai producerii anticorpilor și determinanții patogenicității lor sunt rezumați în tabelul 2.

Tabelul 2. Factorii de risc ai inducerii de anticorpi anti-heparină (după Aird)²²

Factorii de risc ai producerii de anticorpi	Determinanții patogenicității
Nivele crescute de F4P	Tipul populațional (chirurgie ortopedică > chirurgie cardiacă > pacienți medicali > obstetrică)
- by pass aorto-coronarian	
- alte tipuri de chirurgie	
- trauma	
- inflamație	Prezența preoperatorie a anticorpilor
- cancer	
- infecție	
Doza de heparină	Titul anticorpilor (titul mare > titul mic)
- doză terapeutică	
Preparatul de heparină	Raport echimolecular heparină -F4P
- heparină nefracționată	
- heparină de origine bovină	Doza de heparină (doză mare > doză mică)
	Tipul de heparină (HNF > HGMM)

TABLOU CLINIC

Elementele caracteristice ale TIH sunt: trombocitopenia, trombozele și leziunile cutanate. Acestea, ca și alte semne descrise în acest sindrom, sunt cuprinse în tabelul 3.

Trombocitopenia (< 100 000 elem/mm³) este un element de diagnostic dar nu este obligatorie în valoare absolută.² 80% din pacienți au valori minime între 20 000 și 150 000 elem/mm³, în medie 60 000 elem/mm³.¹⁹ Numai 10% din bolnavii cu TIH au valori < 20 000 elem/mm³ dar acestea nu se asociază cu peteșii sau sângerări. La restul de 10%, la care numărul de trombocite este > 150 000 elem/mm³, TIH este suspectată dacă scăderea numărului este mai mare de 50% sau dacă se însoțește de tromboze sau leziuni cutanate sugestive.¹⁹

Există 3 modele temporale ale instalării trombocitopeniei.² Cel mai frecvent ea apare la 5-10 zile de la începerea tratamentului. Există cazuri în care instalarea este însă rapidă, sub 24 de ore. În aceste situații se identifică un tratament cu heparină în ultimele 3 luni, adesea în ultimele 3 săptămâni.²⁰ Explicația acestui pattern temporal este dată de faptul

că anticorpii produși de expunerea la heparină sunt tranzitori, rămânând în circulație aproximativ 3 luni.^{20,21} La reexpunerea la heparină ei sunt în circulație și determină activarea rapidă a plachetelor.²¹ Acesta nu este un raspuns anamnestic.²⁴

Tabelul 3. Tablou clinic sintetic al TIH/TIHT (modificat după Warkentin TE,³ și Pravinkumar E, Webster NR²³)

1. Trombocitopenie cu pattern caracteristic asociată sau nu cu
2. Tromboze venoase
-tromboză venoasă profundă
-gangrenă venoasă indusă de cumarinice
-embolie pulmonară
-tromboză venoasă cerebrală
-infarct hemoragic al suprarenalei
3. Tromboze arteriale
-tromboza arterială a membrelor inferioare
-sindrom coronarian acut
-accident cerebrovascular
-tromboze în artere terminale (mezentrice, renale, brahiale, splenice, hepatice)
4. Leziuni cutanate
-necroza cutanată
-plăci eritematoase
5. Reacție sistemică acută la 5-30 de minute după injectare iv de heparină
-unul din simptomele: febră frisoane, roseață, tahicardie, hipertensiune arterială, tahipnee, dispnee, angină pectorală, insuficiență cardio-circulatorie, greață, vărsătură, diaree, cefalee, amnezie tranzitorie globală
6. Hipofibrinogenemie secundară, CID decompensat

Rareori, trombocitopenia este tardivă, apărând la câteva zile după oprirea tratamentului anticoagulant. Pacienții cu TIH cu debut întârziat au un titru înalt de anticorpi care activează plachetele atât în prezența heparinei cât și independent de aceasta, altfel spus, în lipsa farmacologică a heparinei.^{2,25} Titrul mare de anticorpi, testele funcționale intens pozitive și activarea plachetară în absența heparinei susțin caracterul autoimun al TIH cu debut întârziat.²⁵

Agregarea plachetară din TIH poate avansa către tromboembolism arterial, venos sau coagulopatie intravasculară diseminată (CID).²⁶

Trombozele sunt raportate în 40-75% din cazurile de TIH.¹⁹ Cele venoase sunt mai frecvente decât cele arteriale (2:1-4:1), de obicei de tip tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare sau embolie pulmonară.² Embolia pulmonară este cauza cea mai frecventă de mortalitate datorată TIH.¹⁹ Din păcate, riscul trombotic este mai mare chiar la bolnavii care primesc profilaxie sau terapie antitrombotică postoperatorie.⁷ Noile tromboze apar de obicei la același nivel cu cele pentru terapia cărora era administrat anticoagulantul.²⁷

Trombozele venoase de la nivelul membrului superior sunt legate de obicei de prezența cateterelor.²⁸ Foarte rar, dar caracteristică TIH, tromboza bilaterală

a venelor renale poate duce la necroză hemoragică și insuficiență suprarenală.²

Cei care dezvoltă TIH după injectarea subcutanată de heparină pot prezenta **leziuni cutanate** al căror spectru variază de la plăci eritematoase dureroase la necroză de piele.⁷ Necroza tegumentară cumarinică este rară la acești bolnavi.¹⁹ Caracteristica TIH este însă gangrena venoasă a membrelor asociată tratamentului cumarinic, mai ales în contextul unei tromboze venoase profunde la care se administrează anticoagulantul oral și se ajunge rapid la nivele supraterepautice (INR >3,5).¹⁹ Această complicație ilustrează insuficiența căii anticoagulante naturale a proteinei C de origine endotelială în reducerea formării în exces a trombinei din cadrul TIH.

Trombozele arteriale apar în aproximativ 20% din cazuri.¹ Ele sunt mai frecvente la bolnavii arteriopati.¹⁹ În ordinea descrescătoare a frecvenței acestea sunt: ischemie acută periferică > infarct miocardic > accident vascular cerebral,¹ ordine inversă celei de apariție în cazul bolii ateromatoase.² Trombozele în teritoriile mezenteric, brahial, renal, spinal sau intracardiace sunt mult mai rare.²

În chirurgia cardiacă incidența trombozelor este asemănătoare celei generale, de 40-80 % dar, datorită factorilor de risc asociați (teren arteriosclerotic, prezența cateterelor intravasculare), predomină cele arteriale.² Complicațiile trombotice pot fi multiple, simultane sau ca evenimente repetitive: tromboembolism arterial difuz complicat cu ischemie intestinală, ischemie periferică a membrelor inferioare bilateral și insuficiență renală,²² paraplegie, insuficiență renală și necroză ischemică a membrelor inferioare ca urmare a trombozei aortei terminale,²⁹ ischemie periferică bilaterală urmată de tromboză atrială bilaterală și de proteză de aortă toracică,³⁰ tromboză venoasă extensivă și necroză cutanată,³¹ stenoze intrastent repetate,³² gangrenă venoasă și infarct pulmonar.³³

Multe din cazurile raportate au evoluat cu disfuncții multiple de organ^{22,29,33,34} și unele au fost fatale.^{22,35} Cel mai frecvent a fost raportată insuficiența renală asociată TIHT.^{29,34,36} Recent, TIH a fost incriminată în etiopatogenia ischemiei mezenterice post CEC.³⁷ Mortalitatea în TIH din chirurgia cardiacă este de aproximativ 30%³⁶ dar, dacă TIH și/sau trombozele sunt recunoscute precoce, mortalitatea poate fi scăzută la < 10 %.¹

De obicei, trombocitele nu scad <20 000/mm³ și nu se produc sângerări în afara actului chirurgical³⁸ dar, în cazul bolnavilor operați cu circulație extracorporeală (CEC), sindromul trebuie suspectat în cazul sângerării continue postoperatorii.²⁶ Acești

bolnavi au un risc crescut de sângerări importante mediastinale, reintervenții hemostatice, sângerări gastrointestinale severe și transfuzii masive.³⁶

Cei care dezvoltă TIH rapid după administrarea intravenoasă de heparină, pot prezenta un răspuns de fază acută inflamator (febră, frisoane, flush), cardio-respirator (dispnee, hipertensiune arterială, stop cardio-circulator), gastrointestinal (vomă, diaree) sau neurologic (amnezie tranzitorie), care se manifestă la 5-30 de minute după bolusul intravenos.¹⁹

Tromboza microvasculară este mai puțin frecventă decât cea din vasele mari.⁷ Deși generarea de trombină este universală în TIH, microtromboza vasculară cu CID decompensat, hipofibrinogenemie sau creștere de activitate protrombinică, apare doar în 5-10% din cazuri.¹⁹

TESTE DE LABORATOR

Anticorpii dependenți de heparină sunt detectați prin metode care utilizează teste funcționale sau antigene dependente de F4P. Testele funcționale folosesc trombocite spălate sau plasma citratată proaspătă, bogată în trombocite. Primele sunt mai sensibile și mai specifice, dar sunt foarte laborioase.⁷ Cele convenționale, cu trombocite proaspete, dau însă multe rezultate fals negative.⁹ În tabelul 4 este redată o sinteză a acestor teste și principiul lor de lucru.

Testul agregării plachetare (TAP) constă în evidențierea agregării după adăugarea de heparină la o probă de ser al bolavului și la una de trombocite normale.³ Testul se execută cu trombocite proaspete care, din motive neclarificate, au răspuns variabil la serul de la bolnavi cu TIH.^{3,7} Dacă testul este negativ el trebuie repetat la 24 de ore, după oprirea tuturor surselor de heparină.³⁶ Sensibilitatea lui depinde de doza de heparină folosită și, în cazul testelor negative, trebuie comparat testul cu un control cunoscut cu TIH.⁵ Sensibilitatea este crescută de măsurarea eliberării de serotonină în timpul agregării, atât la concentrații joase de heparină, cât și la cele înalte.¹⁹

Testul eliberării de serotonină (TES) constă în incubarea plachetelor de la un donor sănătos cu serotonină marcată cu C¹⁴, care va fi preluat de membrana trombocitară.³⁹ După spalare, proba se amestecă cu plasma de la bolnav și cu heparină.⁵ Dacă testul este pozitiv pentru TIH, activarea plachetelor va induce eliberarea crescută de serotonină și, implicit, creșterea radioactivității. TES are o sensibilitate mai mare decât TAP, de până la 98% (tabelul 5), probabil deoarece utilizează trombocite spalate, proces care le poate activa parțial.^{1,39} Din păcate, există posibilitatea rezultatelor fals negative.³ Testul de

activare plachetară indusă de heparină (TAPIH) are sensibilitate asemănătoare.²

Testele funcționale actuale au fost îmbunătățite cu diverse metode (lumi-agregometrie, citometrie de flux) în scopul detectării mai rapide și mai sensibile a activării sau agregării plachetare.³⁹ Ele au sensibilități, specificități și costuri asemănătoare TES.

Tabelul 4. Clasificarea testelor de laborator și principiul de lucru (după Warkentin TE)³

Tipul testului	Principiu de lucru
A. Teste funcționale (de activare)	
1. Teste cu plachete spalate	
Test de activare plachetară de heparină	Observare vizuală a agregării indus plachetare
Test de eliberare a serotoninei	Măsurarea radioactivității serotoninei marcate cu C ¹⁴ eliberate din granulele dense (sau determinarea chimică a serotoninei)
Testul de eliberare a microparticulelor	Determinare cantitativă a microparticulelor prin citometrie de flux
Testul eliberării de ADP	Detectare prin luminografie
2. Teste cu plasma citratată bogată în plachete	
Test de agregare plachetară	Agregometrie convențională
Testul de legare a anexinei V	Determinare cantitativă prin citometrie de flux a anexinei V legate de suprafețele anionice exprimate pe plachetele activate
B. Teste non-funcționale (antigenice)	
1. Teste care detectează complexul F4P-heparină	
Test imuno-enzimatic (EIA)	Detectează antigenul de suprafață
Test de detectare a antigenului în faza fluidă	
2. Teste care detectează complexul F4P-polivinilsulfonat	

Testele nonfuncționale sunt cele care detectează anticorpii prin metode imuno-enzimatice (ELISA-enzyme linked immunosorbent assay sau EIA-enzyme immuno assay). În prezent pe piață sunt 2 astfel de teste. Ele sunt mai sensibile dar au specificitate mică.^{1,7} Valoarea lor predictivă este moderată, mai ales dacă clinic probabilitatea de TIH este mică sau testul este doar slab pozitiv.² Astfel, în chirurgia cardiacă, se pot detecta anticorpi cu metoda ELISA la 25-50 % din pacienții care au primit heparină dar care nu prezintă semne clinice de TIH.² În general, cu cât testul este mai pozitiv, cu atât mai mult crește certitudinea diagnosticului de TIH.¹⁹

Testele EIA au însă o valoare predictivă negativă mare, ceea ce înseamnă că un test negativ permite excluderea diagnosticului de TIH.² Cu toate aceste limite, testele sunt utile în diagnosticul diferențial, când există mai multe cauze de trombocitopenie. Totuși, dacă suspiciunea clinică este puternică nu trebuie așteptat rezultatul testelor și heparina trebuie oprită.¹ Pe de altă parte, anticorpii induși de heparină apar tranzitor și pentru depistarea lor testele de laborator trebuie să fie făcute pe parcursul episodului acut.²

Tabelul 5. Avantaje și dezavantaje ale testelor de laborator efectuate în TIH/TIHT (după Leo și Winteroll,³⁹ și Warkentin TE⁴¹)

Tipul testului	Avantaje	Dezavantaje
A. Teste funcționale	Cost mediu	Variabilitate Depinde de selectarea donatorului
Test de agregare plachetară	Ușor de realizat Cost mic	Sensibilitate 35-85% Specificitate 82-90% Număr limitat de testări
Test de eliberare a serotoninei	Sensibilitate 90-98% Specificitate 80-97% Gold standard Cost mediu	Necesită trasor Laborios Necesită laborator performant
Testul de eliberare a microparticulelor	Rapid Nivel de performanță a laboratorului mediu Cost mic	Necesită citometrie de flux Sensibilitate și specificitate variabile, dependente de parametrul măsurat
Testul eliberării de ADP	Rapid Ușor de realizat Sensibilitate mare Specificitate mare Cost mic	Necesită luminometru
Test de activare plachetară indus de heparină	Sensibilitate 90-98% Specificitate 80-97% Dificultate moderată Nivel de performanță a laboratorului mediu Cost moderat	
B. Teste non-funcționale	Rapide Sensibilitate mare	Specificitate moderată Rezultate fals pozitive Cost variabil
Test imuno-enzimatic	Rapid Ușor de executat Sensibilitate >90% Foarte utilizat	Specificitate 50-93% Necesită aparatură pentru imunoenzimologie Scump
Test de detectare a antigenului în faza fluidă	Nivel de performanță a laboratorului mediu Sensibilitate mare	Specificitate moderată Necesită aparatură pentru imunoenzimologie Cost moderat
Test de detectare a complexelor în faza solidă	Nivel de performanță a laboratorului mediu Sensibilitate mare	Specificitate moderată Cost mic
Sistem ID de aglutinare a particulelor	Foarte rapid Ușor de executat Sensibilitate mare Cost mic	Specificitate moderată Card de centrifugare în gel
Imunocromatografie	Rapid Ușor de executat Se poate face la patul bolnavului	Nu este încă validat

Tabelul 6. Recomandări pentru diagnosticul de laborator în TIH (după Warkentin TE)³

1. Testele de laborator sunt indicate la pacienți cu suspiciune de TIH bazată pe patternul instalării trombocitopeniei sau pe apariția trombozelor în cursul său imediat după tratamentul cu heparină
2. Determinarea anticorpilor trebuie făcută în timpul episodului acut, deoarece ei sunt tranzitorii
3. Testul antigenic imunoenzimatic este adecvat pentru screening
4. Pentru confirmarea diagnosticului în cazul în care testul antigenic este slab pozitiv sau, deși este pozitiv, probabilitatea clinică este mică, este indicat un test funcțional de tipul eliberării de serotonină sau activării plachetare induse de heparină; în aceste situații, dacă testele funcționale sunt negative, diagnosticul poate fi exclus.
5. Testele funcționale cu plachete spălate au sensibilități și specificități înalte dar, fiind laborioase, se realizează în laboratoare de referință.
6. Dacă în diagnosticul TIH primul test efectuat a fost testul agregării plachetare și acesta a fost pozitiv, nu este necesară o altă testare. Dacă testul este însă negativ iar probabilitatea clinică înaltă, se continuă cu teste mai sensibile.

Nici unul din testele utilizate în prezent nu este predictiv pentru riscul de tromboză.³⁸ Sunt în curs de dezvoltare tehnici noi de citometrie de flux care ar putea detecta anticorpii dependenți de heparină și, în

plus, ar diferenția TIH necomplicată de cea asociată cu tromboze.⁴⁰

În tabelul nr. 5 am rezumat avantajele și dezavantajele testelor de laborator. Principalul criteriu

de alegere al acestor teste rămâne însă performanța locală a laboratorului. Recomandările pentru realizarea testelor de laborator care să ajute clinicianul în stabilirea diagnosticului sunt redată în tabelul 6.

DIAGNOSTIC

Deși TIH este un sindrom grav, el este subdiagnosticat deoarece clinicienii nu se gândesc la el. Criteriile de diagnostic sunt:^{1,7,38}

1. Trombocitopenie instalată după expunerea la heparină

2. Scăderea numărului trombocitelor <100 000/mm³ sau la <50% din valoarea de bază

3. Excluderea altor cauze de trombocitopenie ca infecțiile, medicamentele sau cauze autoimune

4. Demonstrarea in vitro a unui anticorp antiplachetar dependent de heparină.

Modelul temporal al trombocitopeniei în TIH^{20,21} atrage atenția că trombocitopenia din primele 5 zile de terapie cu heparină, pentru o tromboză acută la bolnavi care nu au mai primit heparină, este puțin probabil să fie TIH.²⁴ Stabilirea expunerii la heparină este uneori dificilă și este bine ca acest diagnostic să fie avut în vedere chiar și în aceste cazuri. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat zilnic și TIH este suspectat chiar dacă scăderea numărului este de numai 30% sau valoarea absolută este încă în limite normale și nu există complicații trombotice.²⁴ Trebuie însă știut că, în chirurgia cardiacă sau ortopedică, mulți bolnavi prezintă o scădere tranzitorie a trombocitelor în prima zi postoperatorie.²¹

Diagnosticul de TIH trebuie să fie banuit dacă bolnavii fac tromboze în timpul tratamentului cu heparină.^{1,2} Scăderea cu 30% a numărului trombocitelor față de valoarea de bază, asociată cu tromboze la un bolnav care primește heparină este sugestivă pentru diagnostic.³¹ El trebuie suspectat și dacă trombocitele nu sunt scăzute dar apar noi tromboze sub tratament.¹⁰ În cazul suspectării sau confirmării TIH, prezența trombozelor trebuie căutată cu metode sensibile și specifice, de tipul ultrasonografiei deoarece, frecvent, ele sunt subclinice.^{19,42}

Diagnosticul diferențial al TIH cu alte trombocitopenii (autoimune, medicamentoase, congenitale, posttransfuzionale, din sepsis sau disfuncții multiple de organe etc.) se face pe baza testelor de laborator și în contextul clinic respectiv.⁴³ Din păcate testele de laborator utilizate au o valoare predictivă negativă mai mică de 100%, ceea ce înseamnă ca un rezultat negativ nu exclude diagnosticul de TIH.^{1,7} De aceea, în practică, diagnosticul rămâne, în primul rând, unul clinic: reducerea cu 50% a numărului trombocitelor, care nu poate fi legată de o altă cauză. El presupune

un grad mare de suspiciune și monitorizare frecventă a numărului de trombocite.

În chirurgia cardiacă diagnosticul este sugerat de scăderea numărului trombocitelor la 5-10 zile după operație sau de scăderea bruscă după începerea heparinei la un bolnav care a primit anticoagulantul în ultimele 100 de zile.² Sindromul trebuie bănuțit însă și în cazul sângerărilor rebele la tratament,²⁶ în cazul depistării rezistenței la heparină³⁶ sau dacă bolnavii revin cu trombocitopenie sau tromboze la 2 săptămâni de la operațiile cardiace.² Dacă există suspiciunea de TIH, se recomandă practicarea unui test de agregare iar dacă el este negativ, repetarea la 24 de ore, după oprirea heparinei.

Pattern-ul trombocitopeniei post CEC poate fi utilizat în depistarea bolnavilor cu TIH.⁴⁴ Scorul care combină 3 factori predictivi (evoluția bifazică a trombocitopeniei în intervalul post CEC până la prima zi a suspectării TIH, intervalul peste 5 zile de la operație și până la suspiciunea de TIH și durata CEC mai mică de 118 minute) are o valoare predictivă negativă de 95%.

Având în vedere numărul mare de operații cardiace și incidența estimată a TIH la acest grup populațional, numărul relativ mic de cazuri raportate ridică posibilitatea subdiagnosticării sindromului.³⁶ Este posibil ca multe cazuri cu complicații hemoragice, trombotice sau disfuncții multiple de organ să nu fie recunoscute ca fiind datorate TIH.⁴⁵ Pe de altă parte, cei avizați în domeniu au implicat TIH/TIHT în patogenia diverselor complicații postoperatorii: sindrom de detresă respiratorie (ARDS),⁴⁶ amnezie globală tranzitorie,⁴⁷ hemoragie suprarenală⁴⁸ sau insuficiență renală.⁴⁹

Diagnosticul diferențial al TIH trebuie să aibă în vedere atât trombocitopenia cât și eventualele evenimente trombotice. Trombocitopenia apărută în cursul unei boli acute poate fi datorată: sepsisului, CID, depresiei medulare medicamentoase sau induse de boala acută, hipersplenismului sau consumului din cursul emboliei pulmonare, CEC sau chirurgiei ortopedice.⁵⁰ Diagnosticul diferențial este esențial, deoarece atitudinea terapeutică este diferită. Pe de altă parte, oprirea heparinei la un bolnav care are indicație de tratament anticoagulant are implicații medico-legale importante.

În cazul trombocitopeniei asociate cu sângerari, diagnosticul de TIH este mai puțin probabil, însă în cazul trombocitopeniei apărute în cursul tratamentului antitrombotic, diagnosticul poate fi dificil. Astfel, trombocitopenia poate să apară relativ frecvent în cazuri cu tromboembolism pulmonar acut masiv, însă, de obicei, scăderea numărului trombocitelor este ușoară.⁵¹ Au fost descrise însă cazuri în care scăderea

marcată a trombocitelor în primele 18 ore de la inițierea heparinei au pus în discuție diagnosticul de TIH cu debut rapid. Deoarece acest diagnostic a fost considerat puțin probabil, tratamentul cu heparină a fost continuat cu rezultate bune și remiterea trombocitopeniei.⁵¹

Trombocitopenia este, de obicei, clasificată de hematologi în funcție de modul de scădere a numărului trombocitelor: prin consum, sechestrare sau producție insuficientă de către măduvă.²³ În tabelul 7 sunt exemplificate aceste cauze.

Trombocitopenia (<150.000 elemente/mm³) este întâlnită frecvent la bolnavii critici internați în secțiile de terapie intensivă (STI). Incidența raportată variază între 13-58%, în funcție de criteriile de definire, fiind mai frecventă la bolnavii septici și post-traumatici.^{22,52} De asemenea, este mai frecventă la bolnavii critici chirurgicali (35%) decât la cei medicali (20%).²² Valori sub 100 000 elemente/mm³ au fost înregistrate la 25-38% dintre pacienți.⁴³ Cauzele sunt variate, însă majoritatea au un mecanism patogenic destructiv.

Motivul admiterii bolnavului în STI este important în diagnosticul diferențial. În tabelul 8 sunt enumerate câteva cauze de trombocitopenie în situații clinice particulare. Observăm că la bolnavii care sunt internați în STI, TIH poate să apară într-o multitudine de situații clinice. Bolnavii cu disfuncții multiple de organ și trombocitopenie pot avea sepsis, PTT sau infecții iar instalarea trombocitopeniei după o spitalizare mai lungă este sugestivă pentru originea medicamentoasă, TIH sau debutul unui sepsis.⁴³

Tabelul 8. Cauze de trombocitopenie în diverse situații clinice (modificat după DeLoughery TG)⁴³

Situație clinică	Cauze de trombocitopenie
Chirurgie cardiacă	Circulație extracorporeală Trombocitopenie indusă de heparină Trombocitopenie diluțională Balon de contrapulsatie intra-aortică
Cardiologie intervențională	Administrare de blocați ai GP IIb/IIIa Trombocitopenie indusă de heparină
Sindroame coronariene acute	Administrare de blocați ai GP IIb/IIIa Trombocitopenie indusă de heparină
Insuficiență cardiacă	Trombocitopenie indusă de heparină Trombocitopenie medicamentoasă Catetere în artera pulmonară (tip Swan Ganz) Balon de contrapulsatie intra-aortică
Sepsis	Coagulopatie intravasculară diseminată Sindrom hemofagocitic Trombocitopenie medicamentoasă Purpură trombotică trombocitopenică Ventilație mecanică Catetere în artera pulmonară (tip Swan Ganz)
Insuficiență pulmonară	Coagulopatie intravasculară diseminată Ventilație mecanică Catetere în artera pulmonară (tip Swan Ganz)
Convulsii/alterarea stării de conștiență	Purpură trombotică trombocitopenică Infecții transmise de căpușă
Insuficiență renală	Purpură trombotică trombocitopenică Trombocitopenie indusă de heparină Coagulopatie intravasculară diseminată
Postoperator	Trombocitopenie diluțională Trombocitopenie medicamentoasă Trombocitopenie indusă de heparină
Insuficiență hepatică	Hipersplenism Trombocitopenie indusă de heparină Trombocitopenie medicamentoasă Coagulopatie intravasculară diseminată
Sarcină	Sindrom HELLP Insuficiență hepatică acută grasă Purpură trombotică trombocitopenică Sindrom hemolitic-uremic

Tabelul 7. Cauze de trombocitopenie în funcție de modul de scădere al numărului trombocitelor (modificat după Pravinkumar E și Webster NR)²³

Modul scăderii numărului trombocitelor	Cauze	
	Non-imune	Imune
Creșterea distrucției plachetare	Sepsis/ Inflamație CID PTT	Autoimune TI (idiopatică) Alloimune Post-transfuzională Medicamentoasă Trombogenă Heparină Hemoragică Chinina Chinidina Aur Sulfamide Rifampicina Vancomicina Antiinflamatorii nonsteroidiene
Scăderea producției plachetare	Alcool Medicamente citotoxice Mielodisplazie Leucemie Anemie aplastică Interesare metastatică a măduvei Infecții	
Altele	Hipersplenism Hemodilutie	

PTT=purpură trombotică trombocitopenică, CID=coagulopatie de consum, TI= trombocitopenie imună

Tabelul 9. Scor de apreciere clinică a probabilității diagnosticului de TIH (modificat după Warkentin TE)^{19,41}

Caracteristica	Scorul probabilității		
	2	1	0
Trombocitopenie	Valoare minimă 20 000-100 000 mm ³ sau scădere > 50%	Valoare minimă 10 000-19 000 mm ³ sau scădere 30-50%	Valoare minimă < 10 000 mm ³ sau scădere < 30%
Timingul (debut trombocitopenie - față de prima zi de administrare a heparinei - sau alt marker TIH)	Ziua 5-10 sau < 1 zi dacă s-a administrat recent heparină (< 30 de zile)	După ziua a 10-a sau neclar dar concordant cu diagnosticul TIH sau < 1 zi dacă s-a administrat recent heparină (30-100 de zile)	Precoce, < 4 zile fără administrare recentă de heparină
Tromboze sau alte semne	Tromboze noi, documentate, necroze cutanate sau reacție acută la injectare HNF	Tromboze progresive sau recurente sau silențioase Leziuni tegumentare eritematoase Tromboze suspectate	Nu
Alte cauze de trombocitopenie	Nu sunt evidente	Posibile	Evidente

Algoritm de diagnostic și tratament. Având în vedere dificultățile de diagnostic, Warkentin^{2,7,19} a propus un algoritm de diagnostic și tratament care are la bază estimarea probabilității clinice de TIH, înaintea testării în laborator a prezenței anticorpilor care, împreună cu aprecierea amplitudinii răspunsului pozitiv, îmbunătățește acuratețea diagnosticului. El susține efectuarea testelor pentru TIH, chiar dacă probabilitatea clinică este foarte mare sau foarte mică, în scopul diagnosticului diferențial.⁷

Estimarea probabilității de TIH are la bază un scor al celor 4 T-uri:^{19,41} Trombocitopenie, Timing-ul acesteia, prezența Trombozelor și absența altor cauze de trombocitopenie (tabelul 9). Scorul clinic maxim este 8, iar cel minim este 0. Probabilitatea detectării anticorpilor este < 5% dacă scorul < 3 dar crește la > 80% dacă scorul este de > 6 (41). Un scor intermediar, de 4-5, indică un profil compatibil cu TIH, dar care poate avea și o altă explicație. Probele de laborator au importanță mai ales la aceasta categorie de pacienți. Pe baza acestui scor se decide strategia terapeutică (tabelul 10). În continuare, aceasta este decisă în funcție de prezența anticorpilor dependenți de heparină (tabelul 11) și a trombozelor (tabelul 12).

Tabel 10. Atitudine terapeutică în funcție de scorul clinic al probabilității TIH (modificat după Warkentin TE)^{19,41}

Scorul clinic al probabilității TIH							
Mare			Moderat		Mic		
8	7	6	5	4	3	2	1 0
Atitudine terapeutică							
Oprește toate sursele de heparină, inclusiv din spălări sau catetere heparinate			Aprecieri clinică individuală		Continuă tratamentul cu HNF sau HGMM		
Administrează o alternativă a heparinei (argatroban, lepirudin, danaparoid)							

Tabel 11. Atitudine terapeutică în funcție de rezultatul testelor de laborator pentru TIH (modificat după Warkentin TE)¹⁹

Test de laborator pentru TIH	
Pozitiv	Negativ
Continuă tratamentul anticoagulant non-heparinic până la revenirea numărului de trombocite	Continuă tratamentul cu heparine sau revino la el dacă a fost întrerupt

Tabel 12. Atitudine terapeutică în TIH în funcție de prezența sau absența trombozelor (modificat după Warkentin TE 2003)¹⁹

Diagnostic TIH documentat Tromboză venoasă profundă (Metoda ultrasonica Doppler)	
Da	Nu
Continuă tratamentul anticoagulant non-heparinic până la revenirea numărului de trombocite, apoi se introduce tratamentul anticoagulant oral	Continuă tratamentul anticoagulant non-heparinic până la revenirea numărului de trombocite chiar dacă nu există tromboze
Eventual trombectomie (în ischemie acută a membrelor)	

PROFILAXIE ȘI TRATAMENT

Prevenirea sindromului constă în minimalizarea expunerii la HNF și evitarea ei în cazurile cu suspiciune sau dovadă de TIH în antecedente.¹⁹ La cei care necesită terapie anticoagulantă îndelungată este bine să se înceapă cât mai repede tratamentul cu antivitamine K.⁹ La prima suspiciune a sindromului se oprește heparina, inclusiv cea din soluțiile de spălare²⁶ și se inițiază o alternativă a heparinei, chiar dacă tromboza nu este aparentă.⁷

În prezent, nu există teste specifice care să depisteze bolnavii cu risc de a dezvolta TIH. Testele de laborator pot depista AAFH, care reprezintă deja o fază a sindromului. De aceea, dacă se indică heparină, trebuie să se evalueze raportul risc/

beneficiu. Dacă administrarea heparinei este obligatorie, se pot lua unele măsuri pentru a reduce riscul apariției TIH (tabelul 13).

Având în vedere gravitatea TIH/TIHT, pentru a depista precoce instalarea trombocitopeniei și a preveni complicațiile acesteia, se recomandă monitorizarea de rutină a numărului trombocitelor la toți pacienții care primesc o formă de heparină, indiferent dacă este o primă expunere sau re-expunere și dacă au sau nu TIH în antecedente. Recomandările privind intervalele și durata monitorizării sunt sintetizate în tabelul 14.⁴¹

Tabelul 13. Metode de reducere a riscului de trombocitopenie indusa de heparină (modificat după Parvinkuma E și Webster NR)²³

1. Limitarea expunerii la heparină la mai puțin de 5 zile
2. Utilizarea precoce antivitaminelor K, în tratamentul anticoagulant de lungă durată, chiar de la debutul heparinei, cu excepția cazurilor de TIH
3. Utilizarea preferențială a HGMM
4. Utilizarea preferențială a heparinei porcine
5. Evitarea utilizării heparinei la spălarea cateterelor
6. Monitorizarea frecventă a numărului de trombocite în cursul tratamentului cu heparină
7. Utilizarea unei alternative a heparinei la pacienți cu TIH în antecedente

Tabelul 14. Recomandări privind monitorizarea numărului de trombocite în cursul administrării de heparină (după Warkentin TE)^{3,41}

Riscul TIH	Frecvența monitorizării
Risc maxim (1-5%) Pacienți care primesc terapie cu HNF	Cel puțin la 2 zile, (din ziua a 4-a) până în ziua a 14-a sau până la oprirea heparinei Dacă în această perioadă apare trombocitopenie, durata monitorizării se extinde
Pacienți chirurgicali în perioada postoperatorie care primesc profilaxie cu HNF	Dacă heparina este oprită din cauza unei intervenții și apoi repornită, durata monitorizării se extinde
Risc intermediar (0,1-1%) Pacienți obstetricali sau medicali care primesc profilaxie cu HNF	La 2-3 zile în intervalul ziua a 4-a ziua a 14-a sau până la oprirea heparinei Dacă în această perioadă apare trombocitopenie, durata monitorizării se extinde
Pacienți chirurgicali care primesc postoperator profilaxie cu HGMM	Dacă heparina este oprită din cauza unei intervenții și apoi repornită, durata monitorizării se extinde
Pacienți chirurgicali care primesc postoperator heparină pentru menținerea cateterelor	Dacă bolnavul este externat cu HGMM, monitorizarea nu este obligatorie
Pacienți obstetricali sau medicali care primesc cu HGMM după ce au primit inițial HNF	
Risc minim (<0,1%) Pacienți obstetricali sau medicali care primesc profilaxie cu HGMM	Monitorizare de rutină nu este indicată
Pacienți medicali care primesc heparină pentru menținerea cateterelor	

Deoarece riscul dezvoltării TIH este dependent de tipul de heparină (HNF > HGMM) și tipul populațional (pacient chirurgical > pacient medical), intensitatea monitorizării numărului de plachete este stratificată în funcție de situația clinică.⁴¹ Ea este focalizată pe perioada de risc maxim (4-14 zile de la începerea heparinei). Valoarea de referință este numărul maxim de trombocite după 4 zile de administrare a heparinei.³ Ziua 0 este considerată prima zi de administrare a heparinei. Monitorizarea trebuie să înceapă mai devreme, dacă pacientul a mai fost expus la heparină.

TRATAMENT

Strategia terapeutică la pacienții cu TIH depinde de situația clinică. În TIH izolată, tratamentul se axează pe prevenirea trombozelor, iar în TIHT, presupune atât limitarea extinderii trombozelor, cât și prevenirea producerii unor noi evenimente.⁵³ În ambele cazuri, se oprește administrarea heparinei și se recomandă o alternativă antitrombotică. Tratamentul anticoagulant parenteral este indicat chiar dacă TIH este izolată, pe de o parte, pentru că riscul trombotic este mare iar, pe de altă parte, pentru că tromboza poate fi subclinică.^{9,16}

Prezența anticorpilor în absența unui sindrom clinic nu justifică înlocuirea heparinei însă, în cazul suspectării diagnosticului, chiar în absența heparinei este imperioasă administrarea altui anticoagulant. În prezent, tratamentul în TIH este sistematizat și principiile sunt sintetizate în tabelul 15.

Tabelul 15. Principii de tratament în TIH (după Warkentin TE ref 41)

1. Oprește orice administrare de heparină
2. Administrează un anticoagulant nonheparinic rapid
3. Amână introducerea cumarinicelor până la regresia trombocitopeniei
4. Evită transfuzia (profilactică) de trombocite
5. Testează prezența anticorpilor
6. Caută tromboze la nivelul membrelor inferioare și intracardiac
7. Trombectomie în situații speciale

La prima suspiciune a sindromului se oprește heparina, inclusiv HGMM sau cea folosită pentru spălarea cateterelor^{26,41} și se inițiază o alternativă a heparinei, chiar dacă tromboza nu este aparentă,⁷ deoarece este dovedit că riscul de tromboză este mare în următoarele săptămâni: 25-50% tromboze la 30 de zile, dintre care 5 % fatale.^{1,2,7}

Durata tratamentului TIH nu este standardizată. Deoarece riscul trombotic în TIH izolată este de aproximativ 6 săptămâni, se recomandă ca tratamentul antitrombotic să dureze cel puțin 2-3 luni.⁵

HGMM nu constituie o alternativă anticoagulantă, ele fiind practic contraindicate în TIH.² Deși produc mai rar scăderea numărului trombocitelor, ele reacționează încrucișat cu anticorpii anti-HNF și pot induce trombocitopenie recurentă și tromboze.⁵⁰ În plus, neutralizarea cu protamina este parțială (60%) iar dozajul intraoperator nu este standardizat.⁵⁴ Antiplachetarele nu constituie o alternativă dar pot fi utile ca adjuvanți.^{4,26}

Cumarinicele nu reprezintă nici ele o alternativă în faza acută a TIH deoarece reduc nivelul funcțional, atât al unor factori procoagulanți, cât și al proteinei C, care are acțiune anticoagulantă.⁵⁴ Practic, se produce o insuficiență tranzitorie a căii anticoagulante naturale a proteinei C de origine endotelială. Datorită acestui mecanism, în cazurile în care generarea de trombină este importantă, ca în TIH acut, cumarinicele pot favoriza apariția trombozelor microvasculare de tip gangrenă venoasă.^{1,7,19} De asemenea, trecerea la tratamentul anticoagulant oral trebuie făcută foarte atent, existând riscul producerii necrozilor.

Teoretic aceste complicații pot fi evitate prin continuarea tratamentului anticoagulat non-heparinic până la remiterea TIH (obținerea unui număr de trombocite de 150.000 elem/mm³, minimum 100.000 elem/mm³).⁷ Se începe cu doze mici de cumarinice (de menținere, nu de încărcare) iar suprapunerea tratamentului oral și parenteral se continuă 4-5 zile. Oprirea acestuia se face după 2 zile de la obținerea unui INR terapeutic. Una din problemele practice care apar este legată de faptul că inhibitorii de trombină preungesc INR-ul. Din acest punct de vedere ar fi

mai avantajoase danaparoidul și fondaparinux-ul care nu influențează INR-ul și au timpi de injumătățire lungi.

Trombozele pot fi tratate cu fibrinolitice dar, de multe ori, se indică intervenția chirurgicală.^{55,56} În urmă cu 10 ani se recomanda ca intervențiile vasculare să se efectueze fără heparină. Ulterior s-a arătat că bolnavii pot primi heparină dacă au blocată activarea trombocitară cu prostaglandine⁵⁷ sau blocanți ai receptorilor GP IIb/IIIa.⁵⁸

Administrarea unui anticoagulant rapid, non-heparinic. Alternativele heparinei sunt inhibitorii direcți ai trombinei, de tipul argatroban, hirudine (lepirudina sau bivalirudina) și heparinoizii cu acțiune predominant anti factor X, de tipul danaparoidului. Danaparoidul are dezavantajul că poate avea reactivitate încrucișată pentru anticorpii dependenți de heparină. Inhibitorii direcți ai trombinei inhibă coagularea și acțiunile trombinei legate de cheag, previn activarea trombocitelor indusă de trombină și alte acțiuni celulare ale acesteia însă generarea de trombină nu este blocată total.⁵⁹

Inhibitorii direcți ai trombinei s-au dovedit eficienți într-o varietate de boli trombotice, inclusiv în restenoza vasculară. În prezent au diverse indicații cardiovasculară dar cu riscul unor complicații hemoragice.⁵⁹ Sunt necesare studii suplimentare care să clarifice problemele legate de monitorizarea, antagonizarea și interacțiunile medicamentoase ca și superioritatea față de heparină. Ele constituie însă o clasă de anticoagulante promițătoare la bolnavii cu TIH.

În prezent, 3 medicamente sunt aprobate în

Table 16. Protocol terapeutic anticoagulant utilizand alternative ale heparinei^{1,2,7,19}

Anticoagulant	Doza în TIH	Monitorizare	Metabolism	T 1/2	Comentarii
Lepirudin	± bolus 0,4 mg/kg perfuzie inițială 0,15 mg/kg/h în TIH izolată 0,1 mg/kg/h	1,5-2,5xTTPa	renal	80 min	CI relativă în IR (sau reduce doza) Risc anafilactic la reexpunere în bolus Prelungire minoră INR Evită supradozare prin omitere bolus Este aprobat în SUA, Canada și UE pentru tratamentul trombozelor
Bivalirudin	Fără bolus Perfuzie inițială 0,15-0,20 mg/kg/h	1,5-2,5xTTPa	80% enzimatic 20% renal	25 min	Experiență limitată Prelungire INR minoră
Argatroban	Fără bolus Perfuzie inițială 2 µg/kg/min	1,5-3 x TTPa	hepatobiliar	40-50 min	În IH doza inițială se reduce la 0,5 mg/kg/min Prelungire INR moderată sau marcată Este aprobat în SUA, Canada pentru tratamentul TIH și al trombozelor
Danaparoid	Bolus 2250 U (60-75 kg) Perfuzie 400U/h (4 ore) + 300 U/h (4 ore) + 200 U/h ajustat	Activitate anti factor Xa	Renal	24 ore	Este aprobat în UE și Canada pentru profilaxia și tratamentul TIH Retras de pe piață în SUA Reactivitate încrucișată în 10 % din cazuri TIH, TTPa nu este util în monitorizare

CI=contraindicație IR=insuficiența renală IH = insuficiența hepatică TTPa= timp de tromboplastină parțial activat (media laboratorului sau valoarea de bază a bolnavului)

tratamentul TIH: lepirudina în SUA, Europa și Canada,⁶⁰ argatrobanul în SUA și Canada⁶¹ și danaparoidul în Europa și Canada.⁶² Nici unul dintre aceste anticoagulante sau alte antitrombinice directe nu sunt aprobate pentru utilizarea în cursul CEC.²

Protocoalele terapeutice sunt redată în tabelul 16. Eficacitatea comparativă a acestor agenți nu este clară deoarece studiile sunt puține^{53,63} și, în prezent, nu se poate recomanda un anumit anticoagulant. În ghidurile americane privind tratamentul TIH suspectate sau documentate, publicate în 2004,⁴¹ se recomandă ca alternativă la heparină: lepirudina (nivel 1C+), argatrobanul (nivel 1C), bivalirudina (nivel 2C) sau danaparoidul (nivel 1B). Gradele de recomandare sunt un funcție de datele existente în literatură privind beneficiul, riscurile și costurile acestor alternative.

Alegerea unei alternative a heparinei trebuie să fie influențată de disponibilitatea medicamentului, posibilitățile de monitorizare, caracteristicile bolnavului, preferința și experiența medicului prescriptor.

Un anticoagulant nou, introdus pe piața recent în profilaxia trombozelor venoase, fondaparinux, cu activitate anti factor Xa și anti factor IXa ar putea fi eficace în TIH dar experiența este limitată.¹⁹

Toți agenții anticoagulanți au un risc hemoragic. Din păcate, noile molecule introduse în practică nu au antidot și se însoțesc frecvent de complicații hemoragice, unele importante. Dacă sângerarea este mare, ea poate fi controlată printr-o strategie combinată, care are ca scop creșterea concentrației de trombină (plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat și factor VIIa recombinat) și reducerea concentrației plasmatice a anticoagulantului (hemodializa și hemofiltrare modificata).⁶⁴

Bolnavii cu TIH în antecedente și care necesită operații cardiace cu CEC au un risc crescut.²⁶ O recenzie recentă recomandă 3 posibile strategii la aceștia:²

1. Amânarea intervenției până când titrul anticorpilor este nedetectabil sau până la negativarea testului de agregare in vitro a trombocitelor bolnavului în prezența heparinei și utilizarea ulterioară, pe durata strict a CEC a heparinei. Dacă anticorpii nu sunt depistați (într-un laborator bun) atunci o reexpunere acută la heparină, de scurtă durată, per CEC, nu este periculoasă.²⁶ Nu trebuie însă să se folosească heparină în cursul cateterismului sau postoperator.⁶⁵

2. Utilizarea intraoperatorie de HNF sub protecția unui antiagregant puternic de tipul epoprostenolului sau tirofibanului

3. Utilizarea unei alternative a heparinei de tipul

lepirudinei, bivalirudinei sau danaparoidului. Acestea însă necesită monitorizare specială (timpul de coagulare ecarinic, activitatea factorului Xa), nu au antidot în caz de supradozare și au risc de acumulare în caz de insuficiență renală (mai ales hirudinele). Din cauza acestor dezavantaje se poate spune că, în prezent, nu există o soluție optimă la bolnavii cu TIH care necesită operație cardiacă. Un algoritm simplu este cel propus în figura 1.

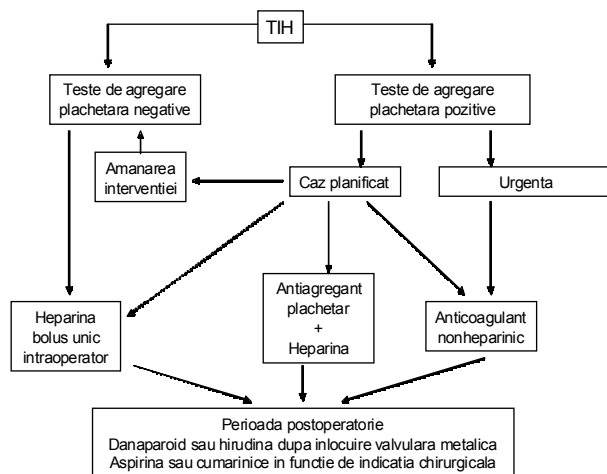


Figura 1. Algoritm de anticoagulare la pacienții cu TIH, candidați pentru intervenție cardiacă cu circulație extracorporeală

Chiar dacă strategia terapeutică s-a îmbunătățit și diversificat în ultimii ani, riscurile chirurgiei cardiace la bolnavii cu TIH rămân mari: apariția trombozelor,³⁰ a disfuncțiilor de organe,^{22,34} necesitatea amputațiilor⁶⁶ și deces.^{22,35} Prezența factorilor favorizanți pentru tromboze (de exemplu, BCIA) și diagnosticul tardiv sunt responsabile de eșecul tratamentului. Din ce în ce mai multe studii efectuate în cardiologie susțin beneficiul unor agenți antitrombinici direcți în sindroamele coronariene acute și la pacienți care necesită proceduri coronariene intervenționale. Protocoalele recomandate în aceste situații sunt redată în figurile 2 și, respectiv, 3. Aceste rezultate sunt promițătoare pentru utilizarea lor largă la bolnavii cu TIH.

- | | |
|-----|---|
| I | Argatroban: 2 μg/kg/min la pacienți fara disfuncție hepatică
TTPa tinta 1,5-3 x valoarea normală |
| II | Lepirudina: 0,1-0,4 mg/kg (bolus) + perfuzie 0,1-0,15 mg/kg/ora
TTPa tinta 1,5-2,5 x valoarea normală |
| III | Bivalirudina: 0,25mg/kg (bolus) + perfuzie 0,15-0,20 mg/kg/ora
TTPa tinta 1,5-2,5 x valoarea normală |

Figura 2. Ghid de procedură în sindroamele coronariene acute la pacientul cu istoric sau diagnostic de TIH

Argatroban

- poate fi administrat în asociere cu aspirina sau alte antiagregante
- bolus 350 µg/kg în 3-5 min + perfuzie continuă cu 25 µg/kg/min
- verifică TCA la 5-10 min după bolus; procedura se poate începe la TCA > 300 sec

- TCA < 300 sec → nou bolus de 150 µg/kg; se creşte rata de perfuzie la 30 µg/kg/min şi se reverifycă TCA la 10-15 min

- dacă TCA rămâne < 300 sec → nou bolus de 150 µg/kg şi se creşte rata de perfuzie la 40 µg/kg/min (maxim)

- TCA > 450 sec → se reduce rata de perfuzie la 15 µg/kg/min şi se verifică TCA la 10-15 min

- Compresia nu se abandonează mai devreme de 2 ore de la oprirea argatrobanului sau dacă TCA > 160 sec

- Dacă e necesar, anticoagularea se poate continua până la 96 ore postprocedural cu o rată de 2 µg/kg/min

ALTERNATIVE:

a) Bivalirudina (în funcţie de riscul coronarian al pacientului)

- bolus 0,75 mg/kg + perfuzie 1,75 mg/kg/oră timp de 4 ore → TCA > 300sec

sau

- bolus 1 mg/kg + perfuzie 2,5 mg/kg/oră timp de 4 ore

b) Lepirudina

- bolus 40 mg + perfuzie 0,1 mg/kg/oră timp de 24 ore + 40 mg sc / zi timp de 3 zile

Figura 3. Ghid de procedură pentru cateterism în urgenţă sau elective la pacientul cu istoric sau diagnostic de TIH

În concluzie, trombotocitopenia indusă de heparină (TIH) este un sindrom grav, protrombotic, care apare, paradoxal, în timpul tratamentului anticoagulant. Diagnosticul presupune numărătoarea frecventă a trombocitelor în cursul administrării de heparină care depăşeşte 5 zile şi confirmarea în laborator a prezenţei anticorpilor specifici. În jumătate din cazuri, diagnosticul este pus după apariţia trombozelor, care pot fi multiple, arteriale şi venoase, extensive şi chiar fatale. Bolnavii chirurgicali au un risc mai mare de a dezvolta TIH cu tromboze, datorită unor factori inflamatori asociaţi. Tratamentul constă în oprirea oricărei forme de heparine şi anticoagularea cu un alt anticoagulant parenteral. Din păcate, alternativele existente în prezent nu sunt standardizate ca doză şi monitorizare şi au risc hemoragic, neavând antidot. Ele s-au dovedit însă utile şi au fost omologate în tratamentul sau profilaxia trombozelor venoase şi sunt în curs de evaluare la bolnavii cardiaci.

BIBLIOGRAFIE

1. Baglin TP. Heparin-induced thrombocytopenia thrombosis (HIT/T) syndrome: diagnosis and treatment. *J Clin Pathology* 2001; 54:272-4.
2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:2121-31.
3. Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: recommendations of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1415-23.
4. Cannon CP. The pharmacology of anticoagulation In: Pifarré R (ed). *Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery*. Hanley & Belfus, Philadelphia, 1993, p.1-19.
5. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; 101: 31-7.
6. Warkentin TE, Sheppard JAI, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96:1703-8.
7. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Hematol* 2003; 121:535-55.
8. Francis JL, Palmer III GJ, Moroose R, et al. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:17-22.
9. Warkentin T, Kelton J. A fourteen year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101:502-7.
10. Pohl C, Kredteck A, Bastians B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in neurologic patients treated with low-molecular-weight heparin. *Neurology* 2005; 64(7):1285-7.
11. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:82-5.
12. Matsuo T, Tomaru T, Kario K, Hirokawa T, HIT Research Group of Japan. Incidence of heparin-PF4 complex antibody formation and heparin-induced thrombocytopenia in acute coronary syndrome. *Thromb Res* 2005; 115(6):475-81.
13. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low molecular weight heparin. *Blood* 2005, 19.
14. Ohman EM, Granger CB, Rice L, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The complication after thrombocytopenia caused by heparin (CATCH) registry steering committee. *J of Thrombosis and Thrombolysis* 2005; 19(1):11-9.
15. Greinacher A, Völpel H, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99:73-80.
16. Wallis DE, Workman DL, Lewis BE, et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*, 1999; 106:629-35.
17. Cines DB, Tomaski A, Tannenbaum S. Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia. *NEJM* 1987; 316:381-9.
18. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and PF-4. *Blood*, 1994; 83:3232-91.
19. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial

- interactions: sepsis, HIT and antiphospholipid syndrome. *Hematology*, 2003; 497:51910. Slaughter TF. The coagulation system and cardiac surgery. In: Estafanous FG, Barash PG, Reves JG. (eds). *Cardiac Anesthesia: principles and clinical practice*. JB Lippincott Comp, Philadelphia, 1994, 621-35.
20. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344:1286-92.
 21. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. Temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002; 122(1):37-42.
 22. Aird WC, Mark EJ. A 53 year-old man with a myocardial infarction and thrombosis after coronary artery bypass grafting. *New Engl J Med* 2002; 346:1562-70.
 23. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concepts. *Br J Anaesth* 2003; 90(5):676-85.
 24. Maloney JP. Lessening the punch of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2002; 122:5-6.
 25. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135(7):502-6.
 26. Cooper JR. Blood flow during cardiopulmonary bypass: alterations and effects on organ function. In: Williams JP (ed) in: *Management of the Cardiac Surgical Patient*, Churchill Livingstone, New York, 1996, p.81-97.
 27. Grocott HP, Root J, Berkowitz SD, et al. Coagulation complicating cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia receiving the heparinoid, Danaparoid Sodium. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:875-8.
 28. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101:3049-51.
 29. Feng WC, Singh AK, Bert AA, et al. Perioperative paraplegia and multiorgan failure from heparin-induced.
 30. Collart F, Derouck D, Kerbaul F, et al. Regression of intracardiac heparin-induced thrombosis after aortic root surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:617-9.
 31. Shah MR, Spencer JP. Heparin-induced thrombocytopenia occurring after discontinuation of heparin. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:148-50.
 32. Arnoletti JP, Whitman GJr. Heparin-induced thrombocytopenia in coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:576-8.
 33. Dandekar U, Young J, Kalkat M, et al. Heparin induced thrombocytopenia type II complicating coronary artery bypass surgery: a tale of caution. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg* 2004; 3:121-3.
 34. DuBose J, Sutherland M, Moulton M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome after cardiac surgery. *Curr Surg* 2004; 61(2):209-12.
 35. Antoniu T, Stavridis G, Daganou M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia thrombosis after cardiac surgery. A case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:991-3.
 36. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgery patients: sequelae of late recognition. *Ann Thorac Surg*, 1992; 53:787.
 37. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. Diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110:e454-458.
 38. Vempaty HT, Zehnder JL. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, laboratory diagnosis and clinical management. *Critical Care International*, 1998; 8:8-9.
 39. Leo A, Winteroll S. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia and monitoring of alternative anticoagulants. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(5):731-40.
 40. Jy W, Mao W, Horstman L, et al. A flow cytometric assay of platelet activation marker P selectin (CD62P) distinguish heparin-induced thrombocytopenia (HIT) from HIT with thrombosis (HITT). *Thromb Hemost* 1999; 82:155-9.
 41. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(suppl 3):311S-337S.
 42. Tardy B, Tardy-Poncet B, Fournel P, et al. Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Hemost* 1999; 82:1199-200.
 43. DeLoughery TG. Thrombocytopenia in critical care patients. *J Intensive Care Medicine* 2002; 17(6):267-82.
 44. Lillo-Le Louet A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004; 2(11):1882-8.
 45. Follis F, Schmidt CA. Cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2173-81.
 46. Asimacopoulos PJ, Athanasiadis I, McCarthy JJ, et al. Can heparin cause adult respiratory distress syndrome by a similar mechanism as heparin-associated thrombocytopenia? *Chest* 1994;105:1266-8.
 47. Warkentin TE, Hirte HW, Anderson DR, et al. Transient global amnesia associated with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1994; 97:489-91.
 48. Bakaeen FC, Walkes JCM, Reardon MJ. Heparin-induced thrombocytopenia associated with bilateral adrenal hemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1388-90.
 49. Somers DL, Sotolongo C, Bertolatus JA. White clot syndrome associated with renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4:137-41.
 50. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-5.
 51. Kitchens CS. Thrombocytopenia due to acute venous thromboembolism and its role in expanding the differential diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 76(1):69-73.
 52. Strauss R, Wehler M, Mehler K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30(8):1765-71.
 53. Greinacher A. Treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60(Suppl 5):S12-S8.
 54. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. Review in translational hematology. *Blood* 2005; 105:453-63.
 55. Gruel Y, Lermusiaux P, Lang M, et al. Usefulness of antiplatelet drugs in the management of heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis. *Ann vasc Surg* 1991; 5:552-5.
 56. Farkas JC, Lecompte T, Luo SK, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: treatment with a combination of aspirin and low-molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1991; 65:1283.
 57. Addonizio VP. Platelet function in cardiopulmonary bypass and artificial organs. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4:1.
 58. Koster A, Meyer O, Fischer T, et al. One-year experience with the platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist tirofiban and heparin during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:1254-5.
 59. Kaiser B, Callas D, Walenga JM, et al. Synthetic and recombinant antithrombin drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 1998; 7(6):963-85.
 60. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5:166-200.
 61. McKeage K, Plosker GL. Argatroban. *Drugs* 2001; 61:515-22.
 62. Ibbotson T, Pery CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders. *Drugs* 2002; 62:2283-314.
 63. Farner B, ilchler P, Kroll H, et al. A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Hemost* 2001; 85:950-957.
 64. Stratmann G, deSilva AM, Tseng EE, et al. Reversal of direct thrombin inhibition after cardiopulmonary bypass in a patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2004; 98(6):1635-9.
 65. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 1997; 95:1242-6.
 66. Paparella D, Galeone A, Micelli M, et al. Early onset of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis after open heart surgery: importance of an early diagnosis and Lepirudin treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(2):183-5.