

11218

11



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"

**"PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI FP<sub>4</sub> / HEPARINA  
EN PACIENTES QUE RECIBEN HEPARINA"**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

**HEMATOLOGÍA**

PRESENTA

**DR. EDGAR ENRIQUE MURILLO MEZA**

ASESOR DE TESIS

**DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCÍA**

MÉXICO D F 2002



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR JOSÉ HALABÉ CHEREM

Jefe de la División de Educación Médica e Investigación

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI



DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA

Jefe del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades  
del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

DEDICATORIA

A MI AMADA ESPOSA, LUCELLI,  
POR SU AMOR Y APOYO CONSTANTE

A MIS PADRES POR SU APOYO Y ALIENTO

## AGRADECIMIENTOS

A LOS MÉDICOS DE BASE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CON ESPECIAL GRATITUD A LA DRA ELIZABETH SÁNCHEZ VALLE, AL DR ENRIQUE GÓMEZ MORALES, AL DR JAVIER PIZZUTO CHÁVEZ Y AL DR LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA POR SUS INVALUABLES ENSEÑANZAS

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS RESIDENTES

## ÍNDICE GENERAL

I ANTECEDENTES	1
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
III HIPÓTESIS	4
IV OBJETIVOS	4
V MATERIAL Y MÉTODOS	4
VI RESULTADOS	8
VII. DISCUSIÓN	13
VIII CONCLUSIONES	14
IX ANEXOS	15
X BIBLIOGRAFÍA	20

## ANTECEDENTES.

Los anticuerpos anti factor plaquetario 4 (FP<sub>4</sub>) / heparina son anticuerpos de clase IgG usualmente de la subclase IgG1, rara vez, pueden existir anticuerpos de tipo IgM o IgA. El blanco antigénico de estos anticuerpos es el complejo macromolecular formado por el FP<sub>4</sub> y la heparina ( u otros oligosacáridos sulfatados). El complejo IgG / FP<sub>4</sub> / heparina se une a la superficie plaquetaria a través de los receptores Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ RIIA), esta unión ocasiona activación plaquetaria, síntesis de tromboxano, liberación de gránulos plaquetarios y por consiguiente agregación plaquetaria, trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y en ocasiones trombosis (1,2,3,4)

La aparición de estos anticuerpos se detecta habitualmente después del quinto día de haber iniciado la exposición a la heparina. En general, del 0-10% de todos los pacientes bajo tratamiento con heparina desarrollan anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina, de estos, un 30-50% presentan trombocitopenia, de un 30-80% de este último grupo tienen complicaciones trombóticas aisladas mientras que sólo un 0.01-0.15 se complican con trombosis múltiples. Una vez que se ha suspendido el estímulo antigénico los anticuerpos dependientes de heparina bajan a niveles séricos indetectables en un tiempo medio de 50 a 85 días (1,2,3,4,24)

Un mínimo de 12 unidades de sacáridos sulfatados y un índice óptimo de unión entre el FP<sub>4</sub> y la heparina se requieren para la formación del blanco antigénico. Por lo anterior, la formación de estos anticuerpos, así como de trombocitopenia, puede relacionarse con la cantidad de polisacáridos y el grado de sulfatación de las diversas heparinas, con la dosis administrada de heparina y con la duración de la administración de heparina.

Se ha demostrado que la heparina no fraccionada (HNF) estimula más frecuentemente la producción de anticuerpos que la heparina de bajo peso molecular (HBPM). En un estudio en el que se dieron dosis profilácticas de HNF y HBPM para pacientes operados de artroplastia de cadera, la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina fue de 7.8% para pacientes con HNF vs 2.2% para pacientes con HBPM. Igualmente se demostró TIH con una frecuencia mayor en el grupo de HNF 2.7% vs 0% en el grupo de HBPM (1).

Las diferencias entre las poblaciones de pacientes puede influenciar la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina. En un estudio se encontró que el 52% de los pacientes que recibieron HNF para cirugía cardíaca desarrollaron IgG anti FP<sub>4</sub> / heparina, en contraste, pacientes cardíacos con tratamiento médico exclusivo que recibieron HNF sólo desarrollaron anticuerpos en 2.5% (1).

La TIH es un trastorno que puede ser ocasionado por dos mecanismos diferentes, el primero resulta de la acción directa de la heparina sobre las plaquetas, y es habitualmente transitorio, de aparición precoz y de poca importancia clínica, el segundo ocurre en forma tardía, es mediado por inmunoglobulinas y tiene gran importancia clínica ya que origina complicaciones diversas. Este trastorno clínico patológico debe ser diagnosticado basándose en dos criterios: a) la presencia de trombocitopenia sin otra causa aparente en un paciente que recibe heparina y b) evidencia por laboratorio de la activación o agregación plaquetaria con heparina y/o inmunoglobulinas dependientes de heparina (usualmente IgG) usando un método de laboratorio sensible y específico (1,2,3,4).

Las complicaciones trombóticas se relacionan con una serie de eventos originados por los anticuerpos de TIH, incluyendo activación *in vivo* plaquetaria, generación de microparticulas pro coagulantes derivadas de las plaquetas y activación del endotelio al formarse complejos FP<sub>4</sub>/heparina – heparán sulfato. La reducción en el efecto de la heparina (resistencia a la heparina puede jugar también un papel importante (9,10,11)

Dentro de las manifestaciones clínicas de TIH se encuentran como datos clave la trombocitopenia, la cual se caracteriza por una reducción > 30-50% del conteo plaquetario basal que comienza en el día 5-10 después de haber iniciado la heparina, un inicio más rápido de la trombocitopenia en TIH puede ocurrir en aquellos pacientes que han recibido heparina en los 3-4 meses previos la severidad de la trombocitopenia es de leve a moderada con un conteo plaquetario medio en el nadir de 50-60 mil plaquetas (1,2,3,4)

La trombosis se encuentra fuertemente asociada con TIH, siendo la trombosis venosa la complicación más frecuente de la TIH. Dentro de la trombosis arterial, la isquemia en extremidades es el evento más frecuente (en especial extremidades inferiores) (1,2,3,4,12,13)

Las lesiones de la piel afectan del 10-20% de los pacientes con TIH que se aplican heparina subcutánea, las cuáles aparecen al menos 5 días después del inicio de aplicación de heparina (14,15)

En ocasiones los pacientes con TIH aguda suelen presentar reacciones sistémicas agudas de 5-30 minutos posteriores a la aplicación de heparina tales como escalofríos, temblor, fiebre, taquicardia, hipertensión, dolor torácico, diaforesis, náusea / vómito, diarrea, amnesia global e inclusive muerte (1,2,3)

Los métodos diagnósticos para la detección de anticuerpos en la TIH pueden ser clasificados en exámenes de activación (funcionales) y exámenes antigénicos (cuantitativos)

Los exámenes de activación son indirectos y valoran la activación de las plaquetas de un donador sano en presencia de plasma del paciente en que se sospecha TIH. Dentro de estos se encuentran los exámenes que utilizan plasma rico en plaquetas (sensibilidad 50%). Los exámenes que utilizan plaquetas lavadas mejoran la sensibilidad y especificidad (16,17,18,19)

Los exámenes de activación incluyen algunos como el de liberación de serotonina (ELS) que cuantifica la liberación mediada en forma inmune de serotonina C14 de los gránulos densos de las plaquetas, este método además de utilizar radioisótopos peligrosos, requiere de tiempo considerable, sin embargo, este estudio es considerado el estándar de oro con una sensibilidad y especificidad mayor del 90%. Otra alternativa más segura y rápida consiste en la determinación de liberación de ATP de los gránulos densos de las plaquetas al ser activadas por anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina mediante agregometría por luminiscencia, este método ha demostrado ser de igual sensibilidad y mayor rapidez que el método de ELS (22)

Los exámenes antigénicos se basan en la detección de los anticuerpos dirigidos en contra del complejo FP<sub>4</sub> / heparina implicando la utilización exámenes mediante inmunoensayos enzimáticos utilizando tecnología de fase sólida, estos exámenes tienen una sensibilidad de hasta 90%. Recientemente se han desarrollado

técnicas de inmunoensayo en fase líquida resultando en una mejoría de sensibilidad (20,21)

En la determinación de anticuerpos anti  $PF_4$  / heparina mediante inmunoensayo enzimático, el plasma que se sospecha contenga los anticuerpos es incubado en microplacas recubiertas del antígeno. Si cualquiera de los anticuerpos anti  $PF_4$  / heparina se encuentran presentes, serán capturados por los complejos. Posteriormente se añaden anticuerpos anti IgG, IgA e IgM humanas unidos con peroxidasa, los cuales se unen a las determinantes antigénicas de los anticuerpos anti  $PF_4$  / heparina inmovilizados formando así una reacción tipo "sandwich". La peroxidasa de la unión es entonces revelada de acuerdo a su actividad en un tiempo determinado en el sustrato ortho-fenilenediamina en presencia de peróxido de hidrógeno. Después de parar la reacción con un ácido fuerte, la intensidad del color producida es relacionada al nivel de auto anticuerpo inicialmente presente en el plasma (16,23)

La concordancia entre los exámenes de activación con plaquetas lavadas y los exámenes antigénicos es de sólo 80-90%. Por lo anterior es recomendable la utilización de ambas técnicas como complementarias cuando se encuentre un caso dudoso o indeterminado (2)

Hasta el momento no ha sido publicado algún estudio sobre la prevalencia de anticuerpos anti  $PF_4$  / heparina, sobre la frecuencia, manifestaciones clínicas y complicaciones de TIH en población mexicana. Por lo anterior, es importante realizar un estudio que demuestre dichos aspectos, para con ello, poder establecer las medidas de diagnóstico, prevención y tratamiento más apropiadas para nuestro medio. Si la prevalencia de los anticuerpos anti- $PF_4$ /heparina es semejante a lo descrito en otros países se deberá realizar un estudio más extenso, de preferencia multicéntrico, para confirmar dicha prevalencia tanto de los anticuerpos anti- $PF_4$ /heparina como de sus consecuencias, es decir, la trombocitopenia y la trombosis.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál será la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes con tratamiento basado en heparina en los Hospitales de Especialidades y de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS:**

La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina y de trombocitopenia inducida por heparina en pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI será semejante a la reportada en la literatura mundial

## **OBJETIVO PRIMARIO:**

1 Conocer la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o de bajo peso molecular (enoxaparina) en los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **OBJETIVO SECUNDARIO:**

1 Conocer la frecuencia, evolución clínica y complicaciones relacionadas con la presencia de TIH

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

-Transversal, observacional, prospectivo

### **2. UNIVERSO DE TRABAJO**

-Pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología que se encuentren bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis terapéuticas o profilácticas por un mínimo de cinco días en el período de junio del 2001 a noviembre del 2001

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál será la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes con tratamiento basado en heparina en los Hospitales de Especialidades y de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS:**

La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina y de trombocitopenia inducida por heparina en pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI será semejante a la reportada en la literatura mundial

## **OBJETIVO PRIMARIO:**

1 Conocer la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o de bajo peso molecular (enoxaparina) en los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **OBJETIVO SECUNDARIO:**

1 Conocer la frecuencia, evolución clínica y complicaciones relacionadas con la presencia de TIH

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

-Transversal, observacional, prospectivo

### **2. UNIVERSO DE TRABAJO**

-Pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología que se encuentren bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis terapéuticas o profilácticas por un mínimo de cinco días en el período de junio del 2001 a noviembre del 2001

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál será la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes con tratamiento basado en heparina en los Hospitales de Especialidades y de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS:**

La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina y de trombocitopenia inducida por heparina en pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI será semejante a la reportada en la literatura mundial

## **OBJETIVO PRIMARIO:**

1 Conocer la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o de bajo peso molecular (enoxaparina) en los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **OBJETIVO SECUNDARIO:**

1 Conocer la frecuencia, evolución clínica y complicaciones relacionadas con la presencia de TIH

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

-Transversal, observacional, prospectivo

### **2. UNIVERSO DE TRABAJO**

-Pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología que se encuentren bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis terapéuticas o profilácticas por un mínimo de cinco días en el período de junio del 2001 a noviembre del 2001

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuál será la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes con tratamiento basado en heparina en los Hospitales de Especialidades y de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPÓTESIS:**

La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina y de trombocitopenia inducida por heparina en pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI será semejante a la reportada en la literatura mundial

## **OBJETIVO PRIMARIO:**

1 Conocer la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en pacientes bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o de bajo peso molecular (enoxaparina) en los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **OBJETIVO SECUNDARIO:**

1 Conocer la frecuencia, evolución clínica y complicaciones relacionadas con la presencia de TIH

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

-Transversal, observacional, prospectivo

### **2. UNIVERSO DE TRABAJO**

-Pacientes de los Hospitales de Especialidades y Cardiología que se encuentren bajo tratamiento con heparina no fraccionada de origen porcino o heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) a dosis terapéuticas o profilácticas por un mínimo de cinco días en el período de junio del 2001 a noviembre del 2001

### 3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

-Variable independiente Administración de heparina no fraccionada de origen porcino y heparina de bajo peso molecular (enoxaparina)

-Variable dependiente Anticuerpos anti F<sub>4</sub>P / heparina

-Variables de confusión Trombocitopenias de cualquier otro origen ( sepsis, CID, etc ), administración inadecuada en tiempo o dosis de la heparina, variables técnicas del método para determinar los anticuerpos anti F<sub>4</sub>P

Cabe aclarar que únicamente se incluirán aquellos pacientes que reciban un mínimo de cinco a siete días de tratamiento con heparinas ya que los anticuerpos anti PF<sub>4</sub>/heparina aparecen después del quinto día de tratamiento. Los pacientes recibirán dosis terapéuticas o profilácticas tanto de heparina sódica no fraccionada como de heparina de peso molecular bajo (ver criterios de inclusión). No se limitará el tipo de patología que de origen al tratamiento anticoagulante con heparina.

### 4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

A) Criterios de inclusión Pacientes adultos no quirúrgicos de los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI bajo tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular a dosis terapéuticas o profilácticas por un mínimo de cinco a siete días independientemente de la causa por la cual reciban dicho tratamiento.

El tamaño de la muestra a evaluar se ha calculado de acuerdo a la fórmula

$$n = z^2 \cdot \alpha / 2 P (1-P)$$

Considerando una p de 0.25, una d = 0.05 y un intervalo de confianza del 95% se requieren 95 pacientes.

B) Criterios de exclusión Descontinuación de la heparina antes de cinco días de iniciada la aplicación de la misma.

### 5. PROCEDIMIENTOS

Los pacientes a incluirse en el estudio se seleccionarán entre los pacientes hospitalizados en los Hospitales de Especialidades y Cardiología del Centro Médico Nacional dentro de cualesquiera de los servicios que mantengan pacientes hospitalizados bajo tratamiento con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Se invitará a los médicos responsables del tratamiento de los pacientes a administrar la heparina de acuerdo a las dosis y tiempos que han demostrado ser terapéuticamente los adecuados en la literatura mundial, se vigilará en forma estrecha la administración de la heparina de acuerdo a lo antes comentado.

Los pacientes serán informados del estudio y de la necesidad de la toma de muestras para los procedimientos de laboratorio antes de ser incluidos en el estudio

Los pacientes incluidos en el estudio serán evaluados por los médicos tratantes en conjunto con los médicos responsables de este estudio en forma diaria de ser posible. A cada paciente se le tomará una muestra sanguínea basal, una al día 5 y otra al término de la aplicación de heparina para determinar biometría hemática completa y presencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> determinados por método de ELISA. Los pacientes que cursen con trombocitopenia serán evaluados clínicamente para descartar otras posibles causas de trombocitopenia como pseudotrombocitopenia, infección, CID, PTI, entre otras. El diagnóstico de trombocitopenia asociada a la heparina será un diagnóstico de exclusión una vez que se hayan descartado otras posibles causas de dicha trombocitopenia, asociadas con la positividad de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina. De la misma forma, se tendrá especial cuidado en vigilar la presencia de manifestaciones clínicas de trombosis tanto arterial como venosa en cuyo caso se correlacionara con la aparición de trombocitopenia y positividad de las pruebas de laboratorio.

**Inmunoensayo F<sub>4</sub>P/heparina (HPIA)** La detección de anticuerpos presentes en la muestra se realiza, al incubar el plasma en las placas de ELISA que están sensibilizadas con el antígeno F<sub>4</sub>P/heparina. Posteriormente se adiciona el anticuerpo IgG anti-humano conjugado con la enzima peroxidasa el cual se va a unir a los determinantes antigénicos, esta unión se revela adicionando el sustrato OPD en presencia de peróxido de hidrógeno. Deteniendo la reacción con ácido. La intensidad del color es directamente proporcional a la presencia de anticuerpos presentes en la muestra.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Dado que la variable será cuantitativa se analizarán el sesgo y la curtosis para conocer si la distribución es normal en cuyo caso se empleará media y desviación estándar a través del empleo de estadística paramétrica, por el contrario de no tener distribución normal se calcularán la mediana y percentilas y se usará estadística no paramétrica.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El paciente será informado del estudio, se requerirá carta de consentimiento firmada antes de la inclusión al estudio. El estudio se apegará a lo estipulado en la declaración de Helsinki ( ver anexos)

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

-Recursos humanos. Médicos adscritos y residentes de cada servicio en el que se encuentren los pacientes, personal de laboratorio de coagulación especial, médicos encargados del protocolo de estudio

-Recursos materiales Heparina y heparina de bajo peso molecular, reactivos e instrumentos de laboratorio ( todos disponibles dentro del Centro Médico Nacional, IMSS)

-Recursos financieros No

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

-junio del 2001 a noviembre del 2001 inclusión de pacientes, toma de muestras y procesamiento de las mismas

-diciembre del 2001 Análisis de resultados

-diciembre del 2001 Reporte final de resultados

## RESULTADOS

Se estudiaron 96 pacientes, 62 masculinos (64.6%) y 34 femeninos (35.4%) (fig 1), con una mediana de edad de 57.5 años (rango 14-83 años, q25 42 años, q75 68 años ) 64 pacientes (66.7%) recibieron HNF terapéutica, 25 pacientes (26%) recibieron HBPM a dosis profilácticas, 5 pacientes (5.2%) recibieron HBPM a dosis terapéuticas, 2 pacientes (2.1%) recibieron HNF a dosis profilácticas (fig 2) La mediana de duración del tratamiento con heparina fue de 7 días (rango 5-11 días, q25 5 días, q75 10 días) (fig 3) La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina fue de 19.8% (19 pacientes) en la población general (fig 4)

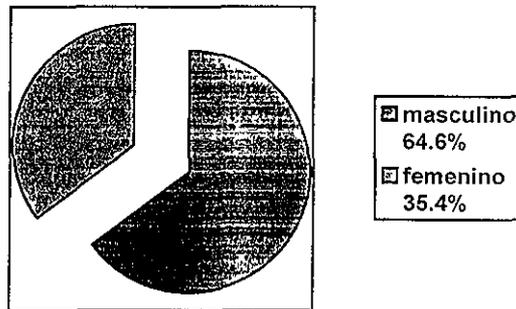


Figura 1 Sexo de la población general

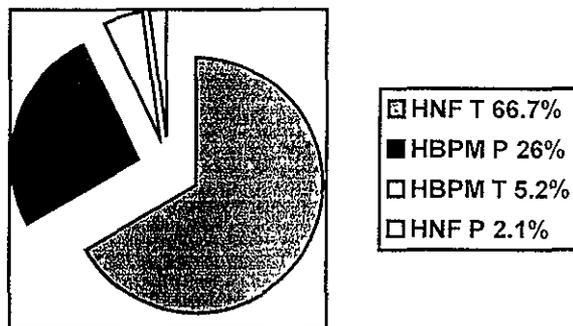


Figura 2 Tipo de heparina en la población general

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

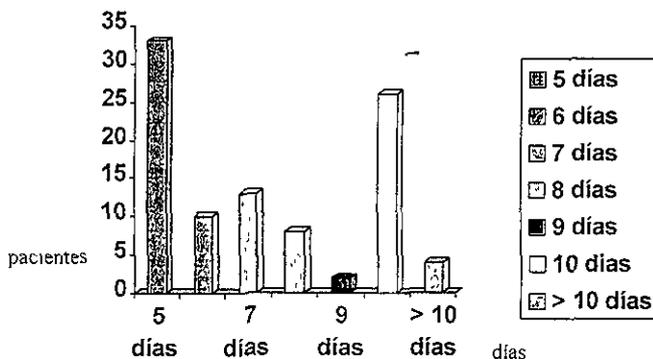


Figura 3 Duracion de heparina en la población general

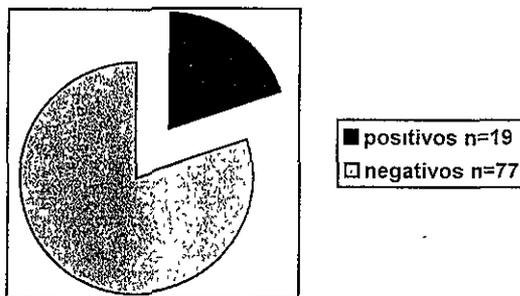


Figura 4 Prevalencia de anticuerpos en la población general

El grupo de pacientes seropositivos incluyó 13 pacientes masculinos (68 4%) y 6 femeninos (31 6%), con una mediana de edad de 63 años (rango 14-82 años, q25 52 años, q75 74 años) 18 pacientes (94 7%) recibieron HNF a dosis terapéuticas y 1 paciente (5 3%) recibió HBPM a dosis terapéuticas (fig 5) La mediana de duración del tratamiento con heparina fue de 7 días ( rango 5-10 días, q25 5 días, q75 8 días) (fig 6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

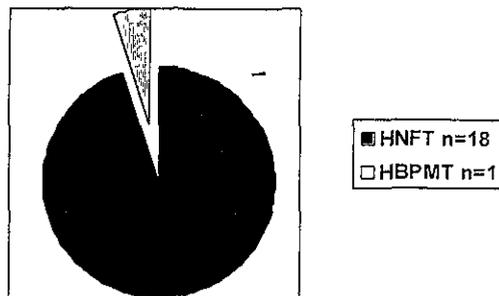


Figura 5 Tipo de heparina en pacientes seropositivos

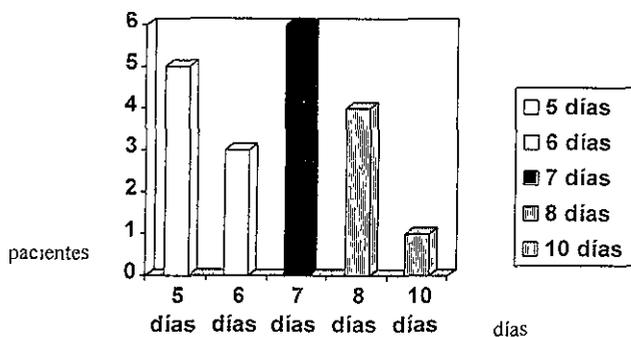


Figura 6 Duración de la heparina en pacientes seropositivos

Al considerar sólo el grupo de pacientes que recibieron HNF a dosis terapéutica (64 pacientes) la prevalencia de seropositividad fue de 28 1% (18 pacientes) (fig 7)

En el grupo de pacientes que recibió HBPM a dosis terapéutica la prevalencia de seropositividad fue de 20% (1 paciente) (fig 8)

No se encontraron pacientes seropositivos dentro del grupo de HNF o HBPM a dosis profilácticas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

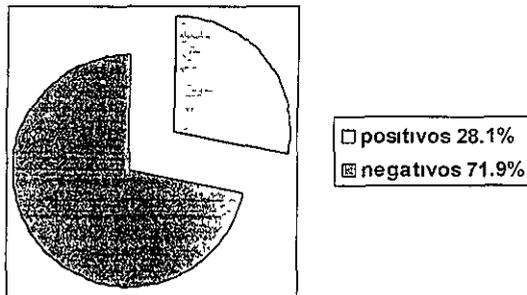


Figura 7 Prevalencia de anticuerpos en pacientes con HNF terapéutica

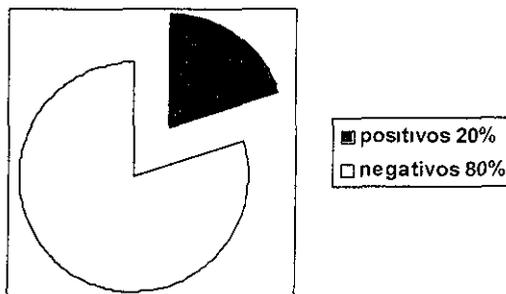


Figura 8 Prevalencia de anticuerpos en pacientes con HBPM terapéutica

La prevalencia de anticuerpos anti  $FP_4$  / heparina de acuerdo al tiempo de administración de la heparina fue de 15 2% (5 pacientes) para 5 días, 30% (3 pacientes) para 6 días, 46 2% (6 pacientes) para 7 días, 50 % (4 pacientes) para 8 días (fig 9)

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

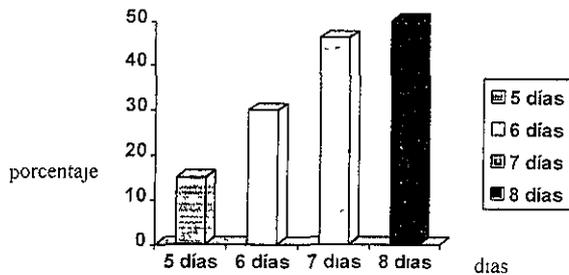


Figura 9 Prevalencia de anticuerpos de acuerdo a la duración de heparina

Se encontraron dos casos de TIH en el grupo de pacientes seropositivos, con una prevalencia de 2% de la población general, ambos pacientes en el grupo que recibió HNF a dosis terapéutica, la duración del tratamiento con heparina en ambos casos fue de 7 días, los conteos plaquetarios más bajos fueron de 86,000 y 75,000 / mm<sup>3</sup> respectivamente, con recuperación de cifras plaquetarias normales en los 10 días posteriores de suspendida la heparina. No hubo complicaciones trombóticas en estos dos pacientes.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina se ha informado en la literatura mundial de un 0-10% en población no quirúrgica, mientras que en poblaciones sometidas a cirugía cardiaca este porcentaje se eleva hasta un 52%. En nuestro estudio que incluyó pacientes no quirúrgicos que usaron heparina por diversas indicaciones ( enfermedad tromboembólica, isquemia miocárdica, sustitución de anticoagulantes orales para realizar estudio de trombofilia) encontramos una prevalencia de 19.8% que es superior a la informada en la literatura mundial para este tipo de población.

Al igual que en otros estudios, encontramos una relación directa entre el tipo de heparina administrada y la aparición de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina, así, los casos de seropositividad y de TIH se encontraron en su mayoría en el grupo de HNF (18 casos) y sólo un caso en el de HBPM.

La dosis administrada es otro de los factores de los cuales depende la prevalencia de anticuerpos y de TIH, en nuestro estudio sólo observamos seropositividad y TIH en el grupo de pacientes que recibió dosis terapéuticas de heparina. Al analizar la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina por tipo de heparina y dosis encontramos como era de esperarse que en el grupo de HNF terapéutica esta se eleva hasta un 28.1%. En el grupo de HBPM terapéutica encontramos una prevalencia del 20% pero esta puede no ser significativa ya que el grupo de pacientes de este grupo fue muy pequeño (4 pacientes).

A mayor tiempo de exposición a la heparina mayor será la frecuencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina y de TIH, hecho que corroboramos en nuestro estudio con prevalencias de 15.2% para 5 días, 30% para 6 días, 46.2% para 7 días, 50% para 8 días. Dado que los casos que recibieron HNF o HBPM más de 8 días a dosis terapéuticas fueron muy pocos (6 pacientes) no encontramos prevalencias mayores.

La prevalencia de TIH (2%) es similar a la informada en la literatura mundial, la trombocitopenia en los dos pacientes con TIH fue moderada, con recuperación de conteos plaquetarios normales, lo cual concuerda también con las publicaciones internacionales.

La causa probable por la que se encontró una mayor prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en el estudio probablemente radique en el mayor potencial antigénico de la heparina usada (mayor cantidad de sacáridos sulfatados), pero se requieren de otros estudios al respecto ya que el número de pacientes tratados con enoxaparina a dosis terapéuticas fue muy escaso.

La alta prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina encontrada justifica la realización de otros estudios multicéntricos y con diferentes tipos de poblaciones para conocer la prevalencia, características clínicas y complicaciones desarrolladas por pacientes seropositivos a anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina en nuestro estudio es mayor que la informada en la literatura mundial

La aparición de estos anticuerpos es dependiente de la dosis y tiempo de exposición y probablemente del tipo de heparina

La prevalencia de trombocitopenia inducida por heparina es similar a la informada en la literatura mundial

Se requieren de más estudios multicéntricos y en diversas poblaciones para conocer la prevalencia de anticuerpos anti FP<sub>4</sub> / heparina y TIH en nuestro medio

## ANEXOS

**PROTOCOLO DE ANTICUERPOS ANTI F<sub>4</sub>/HEPARINA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nombre \_\_\_\_\_ afiliación \_\_\_\_\_

Servicio \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Fecha inicio heparina \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_

Dosis \_\_\_\_\_ Diagnóstico \_\_\_\_\_

Medicamentos. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_Causas de trombocitopenia \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Variable/no toma	1	2	3	otra
Hb				
Leucos				
Plaquetas				
Anti F <sub>4</sub> /heparina				
Otros				

Observaciones \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**TESIS CON  
FALTA AL CR.GM**

## DECLARACIÓN DE HELSINKI

Guía de recomendaciones a médicos en el campo de la investigación biomédica que incluye a seres humanos

Adoptada por la XXIII Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia, 1964, revisada por XIX

Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia, 1983

### INTRODUCCIÓN

Es misión de los médicos salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y conciencia están dedicados a llevar al cabo esta misión. La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial compromete al médico de la siguiente manera: "La salud de mi paciente será mi objetivo primordial", y el Código Internacional de Ética Médica declara que "Un médico debe actuar sólo a interés del paciente cuando proporcione atención médica que pudiera afectar la condición física y mental del paciente".

El propósito de la investigación biomédica con seres humanos es mejorar el diagnóstico, los procedimientos terapéuticos y profilácticos, así como el conocimiento de la etiología y patogénesis de la enfermedad.

Actualmente en la práctica médica, la mayoría de los diagnósticos, procedimientos terapéuticos y profilácticos presentan riesgos. Esto se aplica principalmente a la investigación biomédica. Los progresos médicos se basan en la investigación que finalmente debe incluir a seres humanos.

En el campo de la investigación biomédica se debe realizar una diferenciación fundamental entre la investigación médica, en la que el objetivo es principalmente el diagnóstico o la terapia de un paciente, y la investigación médica en la que el objetivo principal es puramente científico y no implica un diagnóstico directo o un valor terapéutico a la persona sujeta a la investigación.

Debe tenerse especial cuidado al llevar a cabo investigaciones que pudieran afectar el medio ambiente, y debe respetarse asimismo el bienestar de los animales utilizados en la investigación.

Debido a que es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio se apliquen a seres humanos para obtener un conocimiento científico a futuro, y para ayudar a aliviar el sufrimiento de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones como una guía para los médicos dedicados a la investigación biomédica con seres humanos. Estas deberán conservarse para poder revisarlas en el futuro. Hacemos énfasis en que los estándares como han sido descritos son una guía para los médicos de cualquier parte del mundo. Los médicos no son disculpados de las responsabilidades criminales, civiles y éticas conforme a las leyes de su país.

## A PRINCIPIOS BÁSICOS

1 La investigación biomédica que involucra seres humanos debe hacerse de acuerdo a principios científicos generalmente aceptados y apoyados en experimentación animal y de laboratorio adecuadamente realizados y con conocimiento cabal de la literatura científica

2 La designación y realización de cada procedimiento experimental que involucre a seres humanos deberá ser claramente formulada en un protocolo experimental, el cual deberá ser transmitido a un comité independiente, especialmente designado para consideración, comentario y guía

3 La investigación biomédica que involucra a seres humanos deberá ser conducida por personas científicamente calificadas y bajo supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad del sujeto humano deberá descansar siempre en la persona médicamente competente y nunca en el sujeto de la investigación aún cuando el sujeto haya dado su consentimiento

4 La investigación biomédica que involucra a seres humanos no puede legítimamente ser llevada al cabo a menos que el objetivo esté en proporción al riesgo inherente del sujeto

5 Cada investigación biomédica que proyecte involucrar a seres humanos deberá estar precedida por una valoración cuidadosa en los riesgos predecibles en comparación con los beneficios previstos al sujeto. El interés del sujeto deberá prevalecer siempre sobre el interés de la ciencia y de la sociedad

6 El derecho del sujeto en la investigación a salvaguardar su integridad deberá siempre respetar la privacidad del sujeto y minimizar el impacto del estudio en la integridad física y mental del sujeto y en la personalidad del mismo

7 El médico deberá abstenerse de atraer en proyectos de investigación a los seres humanos, a menos que ellos estén convencidos que los riesgos inherentes son predecibles. Los médicos deberán cesar cualquier investigación si los riesgos encontrados sobrepasan los beneficios potenciales

8 En la publicación de los resultados de la investigación, el médico está obligado a preservar la exactitud de los resultados

9 En cualquier investigación con seres humanos, cada sujeto potencial debe ser adecuadamente informado de los objetivos, métodos, beneficios esperados y riesgos potenciales del estudio, así como de las molestias vinculadas. El médico debe informarle que está en libertad de abstenerse en la participación del estudio y que puede retractar su consentimiento a participar en el momento que lo decida, el médico deberá obtener el libre consentimiento del sujeto, de preferencia por escrito

10 Cuando se obtenga el consentimiento para el proyecto de investigación, el médico deberá ser especialmente cuidadoso si el sujeto mantiene una relación dependiente de él o si da su consentimiento bajo coacción. En ese caso el consentimiento deberá obtenerse por un médico que no este comprometido en la investigación y que sea completamente independiente en esta relación

11 En caso de incompetencia legal, el consentimiento deberá obtenerse del custodio legal según la legislación nacional. Si la incapacidad física y mental hace imposible obtener el consentimiento o si el sujeto es menor de edad, el permiso del pariente responsable reemplaza el del sujeto según lo establecido en la legislación nacional. Cuando el menor sea capaz de emitir su consentimiento, debe obtenerse la del custodio legal del menor.

12 El protocolo de investigación deberá contener una presentación de consideraciones éticas según el caso y deberá indicar si los principios enunciados en esta declaración se cumplen.

## B INVESTIGACIÓN MÉDICA COMBINADA CON ATENCIÓN PROFESIONAL (INVESTIGACIÓN CLÍNICA)

1 En el tratamiento de una persona enferma, el médico está en libertad de utilizar nuevos métodos diagnósticos y medidas terapéuticas, si a su juicio éstas ofrecen esperanzas de salvar la vida, reestablecer la salud o aliviar el sufrimiento.

2 Los beneficios potenciales, riesgos y molestias de un nuevo método deben ser valoradas con las ventajas de obtener un mejor diagnóstico y nuevos métodos terapéuticos.

3 En cualquier estudio médico, a cada paciente, incluyendo a los del grupo control, si los hubiere, se le debe asegurar el mejor diagnóstico comprobado así como los métodos terapéuticos.

4 La negativa de un paciente a participar en el estudio nunca deberá interferir en la relación médico-paciente.

5 Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento, las razones específicas de esto deberán ser mencionadas en el protocolo experimental para informar al comité independiente.

6 El médico puede combinar investigación médica con atención profesional, el objetivo será la adquisición de nuevos conocimientos médicos, sólo en la medida en que la investigación médica sea justificable debido a su diagnóstico potencial o valor terapéutico para el paciente.

## C INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA NO TERAPÉUTICA EN SERES HUMANOS (INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA NO CLÍNICA)

1 En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en seres humanos es deber del médico ser protector de la vida y de la salud de la persona en la cual se lleva a cabo la investigación biomédica.

2 Los sujetos deberán ser voluntarios, o pacientes en quienes el diseño experimental no esté relacionado a la enfermedad del paciente.

3 El investigador o el grupo de investigadores deberán detener la investigación si en su opinión puede, si prosigue, ser peligrosa para el individuo.

4 En la investigación con seres humanos, el interés de la ciencia y de la sociedad nunca deberá ser prioritario a consideraciones relacionadas al bienestar del sujeto.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO E INFORMACIÓN AL PACIENTE

Protocolo de prevalencia de anticuerpos anti FP4 / heparina

Hospitales de Especialidades y Cardiología del C M N S XXI Servicio de Hematología

Fecha \_\_\_\_\_ Servicio \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Afiliación \_\_\_\_\_

Médico encargado \_\_\_\_\_

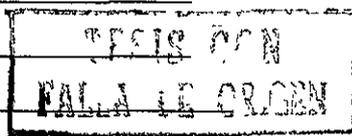
Yo ó nosotros (familiares) \_\_\_\_\_ he (hemos) sido invitado (s) a participar dentro de este protocolo de estudio que tiene como objetivo el conocer la prevalencia y en su caso detectar a tiempo una de las complicaciones relacionadas con un medicamento con el tratamiento anticoagulante que estoy recibiendo Actualmente dado mi problema de salud (trombosis o embolia) me encuentro bajo tratamiento anticoagulante (heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular), el cual tiene como objetivo el evitar que el problema de salud que tengo se haga mas grande o que se forme un nuevo trombo o émbolo que ponga en riesgo mi vida Dentro de los efectos indeseables de dicho medicamento ( el cual es indispensable dada mi enfermedad) se encuentra la producción por mi cuerpo de anticuerpos ( defensas) en contra del medicamento (heparina), los cuales atacan además a mis plaquetas produciendo lo que se llama trombocitopenia (plaquetas bajas), lo anterior puede condicionar en forma paradójica mayor riesgo de trombosis a pesar de estar recibiendo el medicamento anticoagulante ( heparina) Este efecto secundario puede ser sin embargo detectado a tiempo y adoptarse las medidas de manejo necesarias La manera de detectarlo es mediante toma de muestras de mi sangre ( 3 ml), estas muestras de sangre serán tomadas en forma diaria los primeros 5 dias desde el inicio de mi tratamiento con heparina y posteriormente en forma mas espaciada La toma de estas muestras de sangre no tendrá ningún efecto nocivo para mi salud o para mi tratamiento y si pueden ayudar a detectar con oportunidad uno de los efectos secundarios de mi tratamiento con heparina En caso de que decida no aceptar ser incluido en este estudio, mi tratamiento no se verá afectado de ninguna manera y recibiré de todas formas el tratamiento con heparina dado que es el tratamiento ideal demostrado en forma científica y mundialmente para mi enfermedad Entiendo (entendemos) claramente lo antes explicado y he (hemos) aceptado ser incluido en este estudio

NOMBRE Y FIRMA MEDICO RESPONSABLE \_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DE FAMILIAR RESPONSABLE \_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO \_\_\_\_\_



**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Warkentin T Heparin induced thrombocytopenia a ten-year perspective *Annu Rev Med* 1999, 50 129-47
- 2 Warkentin T, Chong B, Greinacher A Heparin-induced thrombocytopenia Towards consensus *Thromb Haemost* 1999, 82 448-467
- 3 Ortel T Heparin-Induced thrombocytopenia, state of the art *Seminars in Hematology* 1998, 82 1-34
- 4 Warkentin T, Levine M, Hirsh J Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular-weight heparin or unfractionated heparin *NEJM* 1995, 332 1330-35.
- 5 Kappers-Klunne M, Boon D, Hop W Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a prospective analysis of the incidence in patients with heart and cerebrovascular disease *Br J Haematol* 1997, 96 442-46
- 6 Kelton J, Sheridan D, Santos A heparin-induced thrombocytopenia laboratory studies *Blood* 1988, 72 925-30
- 7 Chong B, Pilgrim R, Cooley M Increased expression of platelet IgG Fc receptors in immune heparin-induced thrombocytopenia *Blood* 1993, 81 988-93
- 8 Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-induced thrombocytopenia *Blood* 1996, 88 410-6
- 9 Warkentin T, Hayward C, Boshkov L Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity *Blood* 1994, 84 3691-9
- 10 Cines D, Tomanski A, Tannenbaum S Immune endothelial-cell injury in heparin-associated thrombocytopenia *NEJM* 1987, 316 581-9
- 11 Greinacher A, Pofzsch B, Amiral J Heparin-associated thrombocytopenia isolation of the antibody and characterization of a multimolecular PF4-heparin complex as the major antigen *Thromb Haemost* 1994, 71 247-51
- 12 Warkentin T, Kelton J A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia *Am J Med* 1996, 101 502-7
- 13 Nand S, Wong W, Yuen B Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution *Am J Hematol* 1997, 56 12-16
- 14 Warkentin T Heparin-induced skin lesions *Br J Haematol* 1996, 92 494-7
- 15 Warkentin T Heparin-induced thrombocytopenia, heparin-induced skin lesions, and arterial thrombosis *Thromb Haemost* 1997, 67 562
- 16 Greinacher A, Amiral J, Dummel V Laboratory diagnosis of heparin-associated thrombocytopenia and comparison of platelet aggregation test, heparin-induced activation test, and platelet factor 4/heparin enzyme linked immunosorbent assay *Transfusion* 1994, 34 381-85

**ISIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

- 17 Chong B, Burgess J, Ismail F The clinical usefulness of the platelet aggregation test for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia *Thromb Haemost* 1993, 69 344-50
- 18 Sheridan D, Carter C, Kelton J A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia *Blood* 1986, 67 27-30
- 19 Lee D, Warkentin T, Denomme G A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. detection of platelet microparticles using flow cytometry *Br J Haematol* 1996, 95 724-31
- 20 Tomer A A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia *Br J Haematol* 1997, 98 648-56
- 21 Newman P, Swanson R, Chong B Heparin-induced thrombocytopenia IgG binding to PF4-heparin complexes in the fluid phase and cross-reactivity with low molecular weight heparin and heparinoid *Thromb Haemost* 1998, 80 292-97
- 22 Stewart M, Etches W, Boshkov L Heparin-induced thrombocytopenia an improved method of detection based on lumi-aggregometry *Br J Haematol* 1995; 91 173-77
- 23 Amiral J, Bridey F, Dreyfus M Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia *Thromb Haemost* 1992, 68 95-96
- 24 Warkentin T, Kelton J Temporal aspects of heparin induced thrombocytopenia. *NEJM* 2001, 344 1286-1292