Caso Clínico

ANTICOAGULACIÓN CON BIVALIRUDINA DURANTE CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

Salvador Fossati-Puertas*, Marta Pérez de Lis-Novo*, Marta Babarro-Peleteiro**, David Gálvez-Gómez*, Adriana Román-Fernández* y Jorge Angel Pereira-Tamayo*

Key words: Bivalirudin (Hirulog), thrombocytopenia, cardiac surgery, angioplasty, heparin.

INTRODUCCIÓN

La heparina como anticoagulante durante la cirugía cardiaca ha sido el gold-estándar desde que se realizó la primera cirugía con circulación extracorpórea. Son tan conocidas sus ventajas: efecto reproducible, dosificación fácil, rápido comienzo, y existencia de un rápido antagonista; como sus desventajas: dependencia del cofactor antitrombina III, desarrollo de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4) y estados de trombopenia o trombosis inducida por la misma. Una alternativa como anticoagulante podría ser la bivalirudina, inhibidor directo de la trombina, estudiado en varios ensayos clínicos, que no presenta estos efectos secundarios. Presentamos el caso de un paciente años con antecedentes de trombopenia inducida por heparina (TIH) que se sometió a cirugía de revascularización miocárdica usando bivalirudina como anticoagulante y con éxito en el resultado final.

CASO CLÍNICO

Se trataba de un varón de 80 años con antecedentes de hipertensión, dislipidemia y fibrilación auricular paroxística anticoagulada, con acenocumarol. Intervenido de prótesis de ambas rodillas, cadera derecha y hernia inguinal bilateral, siendo en uno de estos procedimientos diagnosticado de TIH (había sido anticoagulado con enoxaparina) y estudiado por el Servicio de Hematología.

Es ingresado en la unidad de cuidados intensivos por un síndrome coronario agudo y diagnosticado de enfermedad severa de tronco coronario izquierdo y tres vasos con buenos lechos distales, por lo que se propone para cirugía. Para la coronariografía se utiliza bivalirudina en forma de bolo de 0,75mg kg^{-1}, más una perfusión de 1,75 mg $kg^{-1} \cdot h^{-1}$ endovenosa. Posteriormente, durante el ingreso fue anticoagulado con fondaparinux para profilaxis de trombosis venosa profunda, fármaco que se había utilizado en intervenciones previas sin desarrollar plaquetopenia. El ecocardiograma mostró fuera de la normalidad hipocinesia septo-apical, que la función sistólica estaba preservada y no había valvulopatías. Un doppler de troncos supraaórticos y una angioresonancia mostraron estenosis crítica de la carótida interna derecha y estenosis severa de la izquierda. Es sometido a intervencionismo carotídeo, implantándosele dos stents en carótida izquierda con buen resultado final, mientras que la intervención sobre la carótida derecha falla por dificultad en la progresión con el catéter guía. Durante este procedimiento es anticoagulado con heparina sódica. Por acuerdo entre los Servicios de Hemodinámica y Cirugía Cardiaca, se procede a doble antiagregación durante un mes y se posterga

* Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital do Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra, España.
** Servicio de Urgencias. Hospital do Meixoeiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra, España.

durante este tiempo la cirugía.

El paciente llega a nosotros para realizar la valoración preanestésica y decidimos consultar el caso al Servicio de Hematología, quienes observan un descenso de plaquetas de 180.000 a 113.000 tras esta última exposición a heparina. Concluyen que no aporta seguridad una reexposición a la heparina intraoperatoria y que existen alternativas como la bivalirudina, que aunque aprobada para procedimientos intervencionistas coronarios percutáneos, no existen demasiadas evidencias en caso de precisar cirugía cardiaca. Recomiendan la misma pauta administrada en la coronariografía. Se consulta paralelamente al Servicio de Alergología desaconsejando totalmente la administración de heparina para la cirugía, y rechazando un estudio alergológico ya que no sugiere un mecanismo mediado por IgE.

Se procede a cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea. Sin incidencias en la inducción, se coloca un catéter Swan-Ganz que muestra índices cardiacos entre 1,9 y 2,4, saturaciones venosas de O_2 entre 65 y 77% y presión en la arteria pulmonar de 25-40/12-27 mmHg durante toda la cirugía. Se inicia anticoagulación con bolo de bivalirudina de 0,75 mg kg-1 y se mantiene perfusión de la misma a 1,75mg $kg^{-1} \cdot h^{-1}$ realizándose controles de ACT (activated clotting time) cada 30 min, siendo el basal 113 y estando desde el inicio de la anticoagulación hasta el final entre 351 y 394. Desde la detención de la infusión (305 mg en total) pasan 36 minutos hasta que desciende el ACT de 351 a 246, válido para la finalización de la cirugía. Se realizan cuatro puentes con ambas arterias mamarias. El paciente en todo momento estuvo respiratoriamente y termodinámicamente estable, en ritmo sinusal, manteniendo la presión arterial en torno a 110-60 mm Hg, y sin drogas inotrópicas. Se trasfundió un concentrado de glóbulos rojos y se traslada a la Unidad de Recuperación tras seis horas de intervención. Al inicio del postoperatorio se inició perfusión de dobutamina por sospecha de disminución del gasto cardiaco (índices cardiacos menores de 2, saturación venosa mixta de oxígeno en torno a 40%, disminución de diuresis), pudiendo suspenderla 16 horas después. Los drenajes torácicos fueron retirados a las 28 h, produciendo las primeras 24 h valores en torno a 35 $cm^3 \cdot h^{-1}$ sin repercusiones hemodinámicas. Durante su estancia en la unidad fueron trasfundidos otros dos concentrados de glóbulos rojos y la coagulación fue corrigiéndose espontáneamente sin necesidad de trasfundir otros productos para normalizarla (Tabla 1). Posteriormente fue anticoagulado con fondaparinux para profilaxis de trombosis venosa profunda y doblemente antiagregado, siendo dado de alta de la unidad a las 48 h, y del hospital a los 8 días después de la intervención.

DISCUSIÓN

La TIH es una complicación frecuente, pasando a veces desapercibida, cuya incidencia está entre el 1 y el 5% de los pacientes a los que se les administra heparina no fraccionada[1,2]. La bivalirudina está admitida como alternativa a la hora de realizar procedimientos de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) pero hay pocos estudios que la propongan como sustituta para procedimientos quirúrgicos de revascularización miocárdica.

La bivalirudina es un inhibidor directo y específico de la trombina que se encuentra tanto en fase libre como unida a coágulo. Mediante este mecanismo se va a producir la no activación de los factores XIII (estabilización del trombo), V y VIII, y se va a inhibir la estimulación y activación de las plaquetas, además de no ser neutralizada por los productos que liberan éstas. El complejo heparina no fraccionada + antitrombina III al tener un peso molecular mayor no va a poder inhibir a la trombina que está unida a coágulo, por lo que es mas ineficiente en la detención de la coagulación. La bivalirudina tiene un rápido comienzo de acción, de tan solo unos pocos minutos, y una vida media de aproximadamente 25 min. Posteriormente, es metabolizada por proteasas, incluida la trombina; ésta escinde a la bivalirudina dejando libre su sitio activo y permitiendo el regreso de la actividad procoagulante. Posteriormente se excreta por el riñón de forma inactiva[3]. Esta reversibilidad puede contribuir a un mejor perfil de seguridad. Todo ello ofrece ventajas frente al uso de heparina, incluidas especificidad y potencia de anticoagulación independientemente de la actividad de antitrombina III, inhibición de la trombina en sus dos formas, ausencia de activación de plaquetas, y no asociación de mecanismos inmunológicos responsables de la aparición de trombopenia y/o trombosis mediadas por la misma[1,4,5].

Varios estudios han demostrado los beneficios de la bivalirudina en pacientes sometidos a cirugía de revascularización sin bomba y en pacientes con trombocitopenia, aunque donde está bien documentado y aceptado su uso es en ICP. El estudio EVOLUTION-OFF compara la utilización de heparina frente a bivalirudina en pacientes sometidos a cirugía sin bomba, no encontrando diferencias en cuanto a sangrados intra y postoperatorios, reinter-

Tabla 1

Hora	Valores ACT	Datos analíticos
- Preoperatorio		Plaquetas 176.000; AP 107%; TTPa 28 segundos
- Inicio de la cirugía: 08:25 h	113 segundos (basal)	
- Inicio de la infusión: 11:40 h o 3:15 h después	407 segundos	
12:00 h o 3:35 h después	376 segundos	
12:35 h o 4:10 h después	361 segundos	
13:10 h o 4:45 h después	358 segundos	
13:40 h o 5:15 h después	394 segundos	
- Final de la infusión: 14:00 h o 5:35 h después	351 segundos	
14:15 h o 5:50 h después	319 segundos	
- Salida del quirófano: 14:35 h o 6:10 h después	246 segundos	
- Llegada a unidad de recuperación: 14:55 h o 6:30 h después	243 segundos	
15:25 h o 7:00 h después	227 segundos	
15:45 h o 7:20 h después	212 segundos	
16:00 h o 7:35 h después	206 segundos	Plaquetas 155.000; AP 23%; TTPa 118 segundos
16.15h o 7.50 horas después	181 segundos	
16.30h o 8.05 horas después	183 segundos	
17:35 h o 9:10 h después	170 segundos	
18:00 h o 9:35 h después	192 segundos	Plaquetas 151.000; AP 41%; TTPa 79 segundos
18:30 h o 10:05 h después	169 segundos	
19:30 h o 11:05 h después	180 segundos	
20:05 h o 11:40 h después	171 segundos	
20:50 h o 12:25 h después	161 segundos	
21:25 h o 13:00 h después	157 segundos	
22:45 h o 14:30 h después		Plaquetas 135.000/ AP 61%/ TTPa 58 segundos
08:55 h o 24:40 h después		Plaquetas 136.000/ AP 70%/ TTPa 43 segundos

Valores Normales: Actividad de Protrombina AP: 68% - 110%; Tiempo de Tromboplastina Parcial activada TTPa: 28 seg - 40 seg.

venciones, transfusiones o infartos peri y postoperatorios. Si es cierto que el número de accidentes cerebro vasculares fue ligeramente superior en el grupo de anticoagulados con heparina. También concluían que había poca relación entre los valores de ACT y la hemorragia intra y postoperatoria, ni relación con el tiempo de cierre torácico[6]. Donde parece haber un ligero avance en el grupo de la bivalirudina es en el aumento de la permeabilidad de los injertos con respecto al grupo de la heparina. En el estudio de Merry et al.[7], que compara pacientes intervenidos de revascularización miocárdica sin bomba, anticoagulados con heparina o con bivalirudina, al 79% de ellos se les realizó una coronariografía de control. En el grupo anticoagulado con bivalirudina se observaban más injertos con flujo conservado que en el grupo anticoagulado con heparina (82% *versus* 67%). Además, un 60% de los pacientes del grupo bivalirudina tenían el flujo completo en todos los puentes frente a un 38% en

el grupo de la heparina[4,7]. Aunque se necesitan estudios con mayor tamaño de muestra para confirmar este hallazgo, no deja de ser un atractivo la utilización de este fármaco en forma más habitual, aunque por el momento existe la limitación de su alto costo, comparado con la heparina y su antídoto.

La dosis de bivalirudina encontrada en varios estudios de cirugía sin bomba fue la que pautamos en nuestro caso, es decir un bolo de 0,75 mg kg^{-1} y perfusión continua de 1,75mg $kg^{-1} \cdot h^{-1}$ para mantenimiento de ACT mayor de 300 segundos. La infusión se puede aumentar o disminuir en 0,25 mg $kg^{-1} \cdot h^{-1}$ en función de este valor, o dar bolos de 0,1-0,5 mg kg^{-1} para lo mismo[1,7]. En nuestro caso al ser el mínimo ACT que obtuvimos de 351 segundos, no hizo falta ampliar la dosis. Debe suspenderse 15 min antes de restablecer el flujo coronario[2]. Esta dosis es la aceptada según ficha técnica y utilizada para procesos de revascularización percutánea y en ella se basan los estudios en cirugía cardiaca. El valor de ACT mayor de 300 se obtiene a partir de estudios de revascularización percutánea con hirulog, precursor de bivalirudina, donde con valores menores se observaba mayor incidencia de espasmo súbito coronario[8].

En el estudio ATBAT, que comparaba heparina frente a bivalirudina en pacientes con antecedentes de TIH que fueron sometidos a revascularización percutánea, con el uso de este inhibidor de la trombina no hubo ningún caso de descenso del número de plaquetas por debajo de 75.000 y disminuyó la incidencia de sangrado postprocedimiento[1].

Hay otros anticoagulantes como argatroban o lepirudina que se han estudiado para casos de TIH. El primero fue evaluado en dos estudios multicéntricos en 50 pacientes que se sometieron a ICP y siendo monitorizado mediante ACT entre 300 y 450 segundos, con buenos resultados en el 95% de los pacientes, aunque a diferencia de la bivalirudina no ha sido evaluado para pacientes que se someten a ICP sin antecedentes de TIH[9]. La lepirudina fue evaluada en dos estudios y aunque las tasas de complicaciones trombóticas fueron bajas en estos pacientes, hubo más incidencia de sangrado que con el uso de otros anticoagulantes[10].

CONCLUSIONES

La heparina es el anticoagulante de elección en cirugía cardiaca debido a ventajas como fácil dosificación, rápido comienzo y existencia de un antídoto.

Debemos conocer las desventajas de la heparina como la dependencia del factor antitrombina III para su efecto y el desarrollo de trombopenia y trombosis mediante mecanismos inmunológicos, que son en muchos casos fatales.

La bivalirudina es un anticoagulante seguro y eficaz como alternativa cuando no podamos utilizar heparina en cirugía cardiaca, que evita las desventajas de ésta, con resultados en estudios al menos similares al uso de heparina y con expectativas de posibles mejoras en algunos aspectos como la permeabilidad de los injertos. La ausencia de antídoto es compensada por su rápido metabolismo.

REFERENCIAS

1. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, et al. The Anticoagulant Therapy with Bivalirudin to Assist in the Performance of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Heparine-Induce Thrombocytopenia (ATBAT) Study: Main Results. J Invasive Cardiol 2003; 15: 611-616.
2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thoracic Surg 2003; 76: 2121-2131.
3. Bittl JA, Chaitman B, Feit F, et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction, angina: final report reanalysis, of the bivalirudin Angioplasty Study. Am Heart J 2001; 142: 952-959.
4. Palmer GJ, Sankaran IS, Sparkman GM, et al. Routine Use of Direct Thrombin Inhibitor Bivalirudin for Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting is Safe and Effective. Heart Surg Forum 2008; 11: E24-E29.
5. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. J Thorac Cardiovascular Surg 2006; 131: 533-539.
6. Smedira NG, Dyke CM, Koster A, Jurmann M, Bhatia DS, Hu T, et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: The results of the EVOLUTION-OFF study. J Thorac Cardiovascular Surg 2006; 131: 686-692.
7. Merry AF, Raudkivi PJ, Middleton NG, et al. Bivalirudin versus heparin and protamin in off-pump coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg 2004; 77: 925-931.
8. Koster A, Spiess B, Jurmann M, et al. Bivalirudin provides rapid, effective, and reliable anticoagulation during off-pump coronary revascularization: results of the "EVOLUTION OFF" trial. Anesth Analg 2006; 103: 540-544.
9. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Circulation 2001; 103: 1838-1843.
10. Greinacher A, Volpel 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.

Correspondencia a:
Dr. Salvador Fossati-Puertas:
fossatip@hotmail.com