

ORIGINALES

Anticoagulación en trasplante cardíaco con Lepirudina, en paciente con trombocitopenia inducida por heparina

Carmen Peaguda Pérez, José Antonio González Martínez, Rita Español Pedreira, José Quintáns Lado.

Perfusionistas

Pilar Echeverría Mecoleta. D.U.E. de la Unidad de Hematología

María Francisca López Fernández. Doctora de la Unidad de Hematología

Alberto Juffé Stein. Jefe de Servicio de Cirugía Cardíaca

Complejo Hospitalario Universitario "Juan Canalejo". A Coruña.

Resumen

Sustitución de la heparina por Lepirudina para la anticoagulación en la realización de la circulación extracorpórea (CEC) en una paciente con insuficiencia renal y trombocitopenia inducida por heparina tipo II sometida a trasplante cardíaco (TxC).

Mujer, 38 años, dolor torácico y signos de bajo gasto. Coronariografía urgente: estenosis 100% DA, Diagonal y Circunfleja, FE 26%. Angioplastia Coronaria Transmural Percutánea (ACTP) fallida, balón de contrapulsación (BCP), shock cardiogénico, dosis elevadas de catecolaminas, intubación orotraqueal, ingreso en UCI. Insuficiencia renal aguda que requiere hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC). ACV isquémico tromboembólico con hemiparesia izquierda, gangrena isquémica en MID que precisó amputación infrarotuliana. Diagnosticada de trombocitopenia inducida por heparina tipo II y síndrome de hi-percoagulabilidad: Factor V Leiden. A los 79 días de estancia en UCI y dada la situación permanente de shock cardiogénico y la edad de la paciente se pone en "urgencia 0" para realizar TxC, utilizando Lepirudina como anticoagulante durante la CEC. El cebado se realizó con 0,2 mg/Kg, a la paciente se le administró un bolo inicial de 0,25 mg/Kg y una perfu-

sión continua de 0,5 mg/Kg/h. con el fin de mantener una concentración de hirudina en sangre entre 2,5-4,5 µg/ml realizándose para su control, el test de ecarina (TEC). El total de Lepirudina administrada fue de 111 mg. y el tiempo de CEC fue de 105 min. Debido a que la eliminación de este fármaco es por vía renal la paciente precisó plasmaféresis al finalizar la CEC practicándose una ultrafiltración modificada.

La paciente es dada de alta a los 32 días de haberse realizado el trasplante. En la actualidad, el estado general de la paciente es bueno, camina con una prótesis en la pierna derecha y ha recuperado la movilidad en el lado izquierdo, realizando los controles pautados por toda su patología.

Creemos que a pesar del agravante de este tipo de casos con insuficiencia renal y de las dificultades que origina mantener el control de la anticoagulación durante una CEC con este fármaco, con un equipo bien coordinado, realizando las técnicas necesarias para conseguir un control exhaustivo y llevando a cabo los procedimientos precisos para su eliminación es una buena alternativa para realizar una CEC en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina tipo II.

Summary

Replacement of the Heparin by Lepirudin for anticoagulation in cardiopulmonary bypass (CPB) in a patient with renal insufficiency and Thrombocytopenia induced by Heparin (TIH) type II submitted to Heart Transplantation.

The patient was a woman, 38 years old, chest pain and signs of low cardiac output. Urgent coronary angiography: total occlusion of the Left Anterior Descendent, Diagonal and Circunflex Arteries. Ejection Fraction 26%. Percutaneous Transmural Coronary

Angioplasty (PTCA) failed and intraaortic balloon pump insertion was needed. In a few minutes the patient was in cardiogenic shock, high level of inotropic support and orotraqueal intubation. The acute renal insufficiency needed continuous vein-vein hemofiltration. In the following days there were several complications: acute cerebro-vascular attack with left hemiparesia, right inferior limb ischemia that amputation was required. She was diagnosed of Thrombocytopenia Heparin induced type II and hypercoagulability syndrome: Leiden V factor. To the 79 days of stay in Intensive Care Unit (ICU) with permanent cardiogenic shock and the age of the patient she was put in waiting list for urgent heart transplant. Lepirudin as anticoagulant was used for cardiopulmonary bypass, it was put in the pump priming 0,2 mgr/kg, to the patient a initial bolus of 0,25 mgr/kg and a continuous perfusion of 0,5 mgr/kg/h in order

to obtain a blood concentration between 2,5-4,5 micrgr/ml in the Ecarin test. We needed 111 mgr. of Lepirudin for 105 minutes of cardiopulmonary bypass. Due to acute renal insufficiency of the patient, ultrafiltration (MUF) during final part of CPB was carry out. There were no intraoperative complications.

To the 32 days the patient was discharge. Actually her general status is good, walks with a prosthesis in the right leg.

We believe that in spite of the aggravating thing of this type of cases with renal shortage and of the difficulties that originates to maintain the control of the anticoagulation during a CPB with this medicine, with a team well coordinated, carrying out the necessary techniques to obtain an exhaustive control and carrying out the precise procedures for his elimination is a good alternative for carry out a CPB in patients with TIH type II.

Introducción

La complicación inmunológica más importante del tratamiento con heparina es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

TIH tipo I:

Se presenta en un 10-20% de los pacientes durante los primeros 4 días de terapia con heparina, generalmente no hay secuelas clínicas tales como sangrado o trombosis. Esta es una forma benigna de TIH secundaria a una interacción directa entre la heparina y las plaquetas circulantes, favoreciendo un mayor atrapamiento plaquetario y generando una agregación plaquetaria. La severidad de la trombocitopenia dependerá de la capacidad de la médula ósea para producir nuevas plaquetas.

El recuento de plaquetas raramente baja de 100.000/mm³. Lo que se produce es una agregación plaquetaria, con atrapamiento por el sistema reticulo-endotelial.

TIH tipo II:

Es una complicación inmunológica del tratamiento con heparina, en la cual se genera un anticuerpo anti-heparina tipo IgG que se une con proteínas plasmáticas, principalmente al factor 4 de las plaquetas, formando complejos antígeno-anticuerpo (H-PF4-IgG).

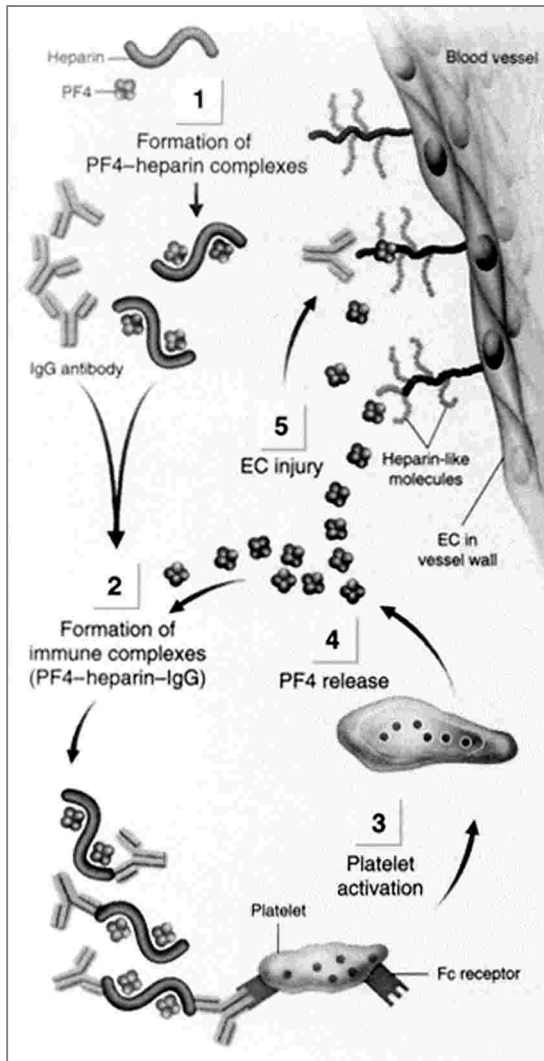
Estos complejos estimulan la agregación plaquetaria y la generación de trombina, dando lugar a una caída del recuento de plaquetas y a complicaciones tromboembólicas.

Se presenta en un 2-3% de los pacientes que reciben heparina, generalmente 5-14 días después de iniciada su administración o también puede ocurrir inmediatamente si son pacientes expuestos a heparina previamente (en especial si la exposición fue en los tres últimos meses).

Clínicamente se presenta de las siguientes formas:

- Ausencia de trombocitopenia y trombosis
- Trombocitopenia sin trombosis
- Trombosis con o sin trombocitopenia

Una alternativa para la anticoagulación de este tipo de pacientes es la hirudina que es un anticoagulante natural procedente de las sanguijuelas (*Hirudo medicinalis*). La Lepirudina es el principio activo producido por la tecnología recombinante del ADN (que sustituye a la hirudina natural), cuya indicación, autorizada en España desde 1999 es la "anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina y enfermedad tromboembólica que necesita obligatoriamente tratamiento antitrombótico parenteral".



Objetivo

Sustitución de la heparina por Lepirudina para la anticoagulación en la realización de la Circulación Extracorpórea (CEC) en paciente con Insuficiencia Renal (IR) sometida a Trasplante Cardíaco (TxC).

Paciente y método

Paciente: mujer de 38 años, que llega a nuestro centro con dolor torácico y signos de bajo gasto. Se realiza coronariografía urgente, donde se visualiza una estenosis 100% en DA, Diagonal y Circunfleja, con una FE 26%. Se lleva a cabo una ACTP que resulta fallida, se inserta balón de contrapulsación (BCP) y en shock cardiogénico con dosis elevadas de catecolaminas se procede a intubación orotra-

queal, ingresando en UCI. Se le diagnostica una anemia megaloblástica y una trombopenia, con sospecha en un principio de enfermedad hematológica (leucemia). Persisten los signos de fracaso multiorgánico, con insuficiencia renal aguda que requiere hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC).

Complicaciones: sufrió un ACV isquémico tromboembólico que se refleja en una hemiparesia izquierda y una gangrena isquémica en el MID achacable a la inserción del BCP que precisó amputación infrarotuliana.

A los 20 días de ingreso en UCI se diagnostica una trombocitopenia inducida por heparina tipo II y un síndrome de hipercoagulabilidad: Mutación Factor V Leiden, esta mutación genética se asocia con resistencia a la proteína C activada, anticoagulante natural e inhibidor del sistema de coagulación, que genera un aumento de tres a siete veces el riesgo de trombosis venosa.

La paciente como factores de riesgo tenía antecedentes de tabaquismo e ingesta de anticonceptivos y se encontraba con perfusión de heparina desde el día del ingreso.

Después de 79 días de ingreso en UCI, debido a la edad de la paciente y ante la situación de estancamiento se decide como opción terapéutica el TxC, se pone en "ALERTA O" y 7 días después se lleva a cabo el TxC.

Para realizar el TxC, como tratamiento alternativo a la anticoagulación con heparina elegimos la Lepirudina, que ya se le administraba a la paciente desde el momento en que se detectó la TIH.

Características de la Lepirudina	
Vida media de la hirudina en plasma	1 hora. <i>Se prolonga en caso de I.R.</i>
Vía de eliminación	Renal
Antídoto	No existe
Niveles de Hirudina en plasma (TEC) durante la CEC	2,5 – 4,5 µg/ml
Niveles inferiores a 2 µg/ml	Formación de coágulos
Control de anticoagulación	Test de Ecarina (TEC)

Fig.1. Características de la Lepirudina.

La vida media de la Lepirudina es de 1 hora, se prolonga en casos de insuficiencia renal, dado que la vía de eliminación es renal, no tiene antídoto, los niveles de Lepirudina en plasma durante la CEC se deben de encontrar entre 2,5 - 4,5 µg/ml. Con niveles inferior a 2 µg/ml se generan coágulos.

Monitorización de la anticoagulación

El TPTA y el TCA no son sensibles a los altos niveles de hirudina en plasma que hay que mantener durante la CEC.

El Test de Coagulación de Ecarina (TEC) muestra una correlación lineal con las concentraciones plasmáticas de hirudina. Está basado en la ecarina que es una enzima del veneno de la serpiente, que convierte la protrombina en meizotrombina y desarrolla una actividad procoagulante, que es neutralizada por la hirudina, resultando en una prolongación dosis-dependiente del tiempo de coagulación.

Un inconveniente importante es la disponibilidad del aparato del TEC, en nuestro caso está ubicado en el Servicio de Hematología del Hospital Materno-Infantil, que se encuentra aproximadamente a 1 Km de distancia lo que requirió una logística adecuada para trasladar las muestras, realizar el test y obtener los resultados en 30 minutos, disponiendo de un hematólogo pautando las indicaciones dependiendo de los resultados.

Protocolo de Anticoagulación con Hirudina

Medicamento: Lepirudina
 Presentación: Refludin® vial 50 mg polvo liofilizado

Dosis inicial (pre – CEC):

Cebado: 0.2 mg/Kg
 Bolo inicial: 0.25 mg/Kg (post-esternotomía)
 Niveles (TEC): < 2,5 µg/ml: bolo adicional de 10 mg

Durante la CEC:

Infusión continua: 30 ml/h (0.5 mg/min)
 Control de TEC cada 25 min

Nivel plasmático de Hirudina	Modificación de la dosis
> 4.5 µg/ml	↓ velocidad infusión: 10 ml/h
2.5 – 4.5 µg/ml	No modificar la velocidad
< 2.5 µg/ml	↑ velocidad infusión: 10 ml/h

Suspender la infusión 15 min. antes de finalizar la CEC.

Fig. 2. Protocolo de anticoagulación con Lepirudina.

El protocolo de actuación acordado para la anticoagulación con Lepirudina fue el siguiente:

Cebado de la bomba con 0.2 mg/Kg. Una vez realizada la esternotomía media se administrará a

la paciente un bolo de 0.25 mg. A continuación se realizará un Test de Ecarina y si el resultado es inferior a 2.5 µg/ml se añade un bolo de 10 mg. Durante la CEC se mantiene una infusión continua de 30 ml/h. Se realizan los controles del Test de Ecarina cada 25 min. Según los niveles plasmáticos de Lepirudina que nos refleje el test de Ecarina, se ajustará la dosis de infusión continua de la siguiente manera:

- Si es superior a 4.5 µg/ml se bajará la infusión en 10 ml/h.
- Si se mantiene entre 2.5 y 4.5 µg/ml no se modificará la velocidad.
- Si es inferior a 2.5 µg/ml se aumentará la velocidad en 10 ml/h.

Se suspenderá la infusión de Lepirudina 15 m. antes de finalizar la CEC.

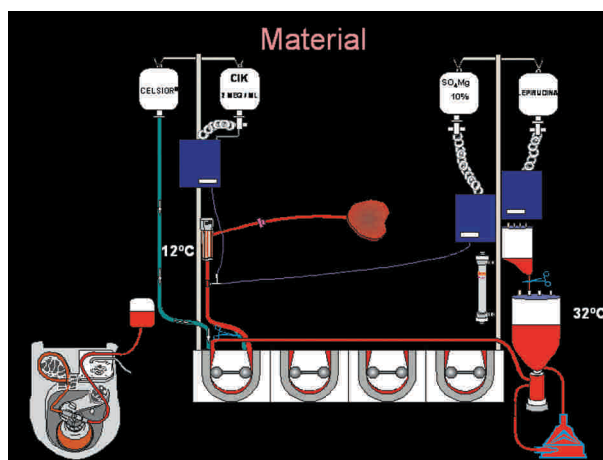


Fig. 3. Material.

Para realizar la CEC utilizamos un oxigenador Affinity, la cabeza arterial: Biomedicus, la bomba STK III, el circuito standard sin ningún tipo de recubrimiento biocompatible, filtro de plasmáfesis, sistema de cardioplegia 4:1: BCD Vanguard, autotransfusor: Electa, un reservorio de cardiomotía y una bomba de infusión (para dosis de mantenimiento de Lepirudina durante la CEC).

El cebado se realizó con 1000 ml. de Ringer Lactato, Lepirudina 10 mg., Trasylo1 2.000.000 K.I.U., 4 concentrados de hematíes (Hcto basal 27%), Bicarbonato 1 M 50 ml, Manitol 20% 150ml.

La anestesia se realizó según protocolo habitual y el trasplante mediante técnica bicava; la protección miocárdica fue por vía anterógrada con sangre oxigenada, solución de Celsior + potasio y magnesio.

La temperatura de la paciente se mantuvo en 32°C y la de la cardioplegia en 12°C aumentando paulatinamente a medida que avanzaba la cirugía.

Ante la insuficiencia renal de la paciente, se realizó hemofiltración modificada con filtro de plasmaféresis para eliminar la Lepirudina.



Fig. 4. Hemofiltración modificada + filtro plasmaféresis.

Resultados

La CEC duró 105 min., el clampaje fue de 73 min., la asistencia de 24 min., y la isquemia del corazón fue de 152 min.

El proceso de la anticoagulación con Lepirudina fue el siguiente:

La paciente tenía un basal de 0,4 µg/ml. y su peso era de 50 Kg.

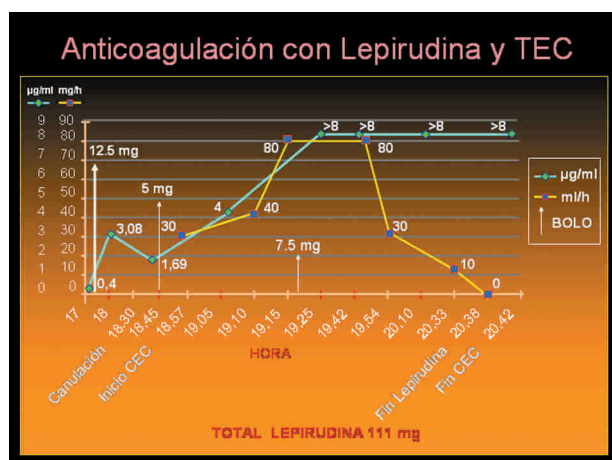


Fig. 5. Anticoagulación con Lepirudina y TEC.

Una vez realizada la estenotomía media, se le administró el bolo inicial que fue de 12.5 mg, 5 min. después se realizó el test de ecarina, cuyo resultado fue de 3,08 µg/ml. se procedió a la canulación y se pusieron en marcha los aspiradores de campo, en este momento comprobamos que se coagula la sangre en el reservorio y también en las cánulas venosas, por lo que procedemos a su cambio.

La hematóloga pauta un bolo adicional de 5 mg, previamente extraemos otra muestra para confirmar el nivel de Lepirudina y había descendido a 1,69 µg/ml. la cantidad de lepirudina en plasma, el resultado posterior al bolo fue de 4 µg/ml. y entramos en CEC con la dosis de infusión continua en 30 ml/h. (0.5 mg/min.) según protocolo.

A pesar de tener los niveles correctos según el test de Ecarina, seguía coagulándose la sangre aspirada en el reservorio, por lo que aumentamos la dosis de infusión continua a 40 ml/h.

Seguíamos viendo coágulos, cambiamos por segunda vez el reservorio, doblamos la dosis de Lepirudina y añadimos otro bolo de 7.5 mg.

Estos dos actos fueron simultáneos y el resultado de la siguiente muestra fue superior a 8 µg/ml, confirmado el segundo resultado que continuaba siendo superior a 8 µg/ml bajamos la perfusión de Lepirudina a 30 ml/h; a los 30 min. como no teníamos ningún problema de coagulación bajamos la perfusión continua a 10 ml/h y la paramos 5 min. antes de salir de CEC. El total de Lepirudina administrada fue de 111 mg.

Al inicio nos ajustamos al protocolo, pero nuestra conducta se vió condicionada por la falta de correlación entre los niveles de Lepirudina en plasma y lo que ocurría en el campo quirúrgico.

Una vez realizada la CEC teníamos que enfrentarnos a otro reto, eliminar la Lepirudina y para ello empleamos el circuito representado en la figura 6.

Realizamos una hemofiltración modificada con filtro de plasmaféresis y por medio de un rodillo reinfundimos plasma de banco a través de una conexión de 1/4 en Y que colocamos a la salida del filtro y antes del intercambiador de temperatura del sistema de cardioplegia. Figura 7.

La primera hora, fue muy eficaz, conseguimos disminuir la cantidad de Lepirudina en plasma de 8 a 4 µg/ml; en los siguientes 33 min a 3.03 µg/ml; a la media hora aumentó a 3.14 µg/ml. En este momento nos planteamos la posibilidad de cambiar el filtro, pero como seguía eliminando plasma a buen ritmo, continuamos con el mismo.

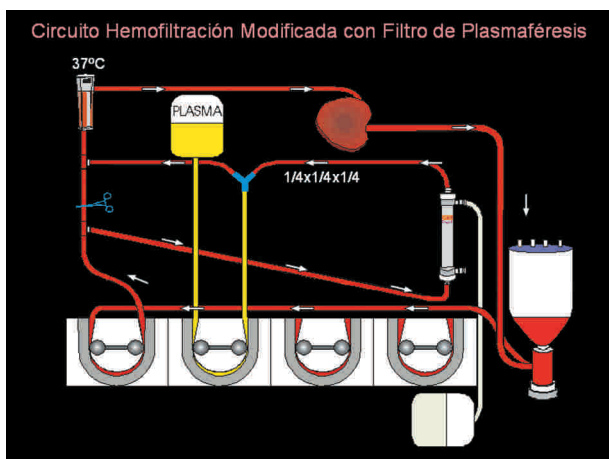


Fig. 6. Circuito de hemofiltración modificada con filtro de plasmaféresis.

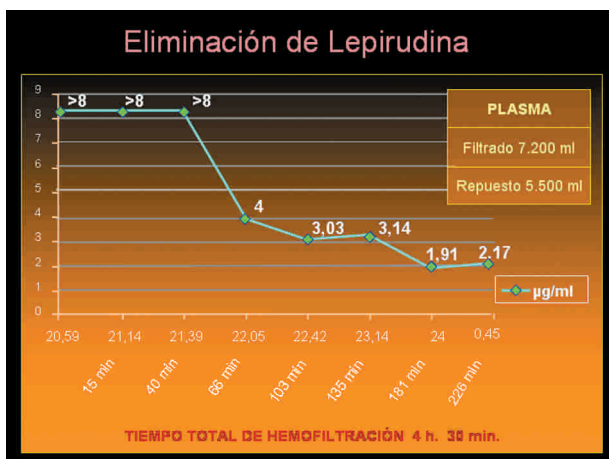


Fig. 7. Eliminación de Lepirudina.

El siguiente resultado bajó a 1,91 µg/ml y el último fue de 2.17 µg/ml, nuestro objetivo era dejarlo alrededor de 2 µg/ml.

El tiempo de hemofiltración fue de cuatro horas y media.

El plasma filtrado fue de 7.200 ml y el perfundido de 5.500 ml.

Después de una hora de hemofiltración, desconectamos los aspiradores de bomba y se aspiró con el autotransfusor, recuperando 2.900 ml con un Hcto medio del 42%.

Una vez terminada la CEC a la paciente se le transfundieron 4 concentrados de hematíes y 3 pool de plaquetas; la administración de Trasylol se realizó

según el protocolo de Royston, se administró un bolo de 250 mg de Furosemida y hematología pautó Novoseven 4,8 mg. (factor de coagulación VII recombinante).

En las primeras 24 horas de UCI el sangrado fue de 680 ml, se le transfundieron 2 concentrados de hematíes y la diuresis fue de 380 ml sin suministrar más diuréticos.

Después del TxC la paciente estuvo 15 días ingresada en UCI y después de 17 días en planta se le da el alta, habiendo estado ingresada en el hospital 119 días (4 meses).

En la actualidad, el estado general de la paciente es bueno, camina con una prótesis en la pierna derecha y ha recuperado la movilidad en el lado izquierdo, realizando los controles pautados por toda su patología.

Discusión

En este caso se decidió que no era necesaria una dosis de mantenimiento desde el bolo inicial hasta la entrada en CEC, como reflejaba algún protocolo revisado, dado que la paciente estaba en IR y se temía por el sangrado. Una vez realizado el procedimiento, creemos que se debe de poner y mantener esta dosis que sería de 0,2 mg/Kg/h.

También es posible que los problemas de formación de coágulos que tuvimos en el inicio de la CEC, puedan guardar relación con la mutación del Factor V Leiden que padecía la paciente.

Llegado el caso de tener grandes cantidades de Lepirudina en plasma, como nos pasó en este caso, se debería cambiar el filtro de plasmaféresis durante el proceso.

En la última media hora sacamos unas muestras del plasma filtrado para analizar la determinación de Lepirudina y no se detectó ninguna cantidad medible, lo que nos hace sospechar una saturación del filtro.

Conclusiones

Creemos que a pesar del agravante de este tipo de casos con insuficiencia renal y de las dificultades que origina mantener el control de la anticoagulación durante una CEC con este fármaco, con un equipo bien coordinado, realizando las técnicas necesarias para conseguir un control exhaustivo y llevando a cabo los procedimientos precisos para su eliminación es una buena alternativa para realizar una CEC en pacientes con Trombocitopenia inducida por heparina tipo II.

Bibliografía

- Hong Liu, MD, Neal W. Fleming, MD, Peter G. Moore, MD. Anticoagulation for patients with heparin-induced thrombocytopenia using recombinant hirudin during cardiopulmonary bypass. *Journal of Clinical Anesthesia. March 2002; 14: 452-455.*
- Latham, Paige MD, Revelis, Andreas F. MD, et al. Use of recombinant hirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis requiring cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology. Jan 2000; 92 (1): 263-6.*
- Warkentin TE, Grenacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg. Aug 2003; 76(2): 638-48.*
- Boinot C, Lanquetot H, Macchi L, Charriere JM, Menu P. Lepirudin during cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Annales Francaises d' Anesthésie et de Réanimation. Mai 2003; 22: 635-638.*
- Nuttall, Gregory A. MD; Oliver, William C Jr, MD; McBane, Robert D. MD. Et al. Patients with a History of Type II Heparin-Induced Thrombocytopenia with Thrombosis Requiring Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Prospective Observational Case Series. *Anesthesia y Analgesia. February 2003; 96 (2), 344-350.*
- Myron m. Kwapisz, Ehrenfried Schindler, Matthias Müller, Hakan Akintürk. Prolonged bleeding after cardiopulmonary bypass with recombinant hirudin in heart tansplantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery. May 1999; 16: 256-257.*
- Fabrizio Follis, MD, and Carlos A. Schmidt, MD. Cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia and trombosis. *Ann Thorac Surg. 2000; 70: 2173-81.*
- Barbara A. Konkle, MD, Thomas L. Bauer, MD, Gowthami Arepally, MD, Douglas B. Cines, MD, Mortimer Poncz, MD, Stephen McNulty, DO, Richard N. Edie, MD, and John D. Mannion, MD. Heparin-induced thrombocytopenia: bovine versus porcine heparin in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg. 2001; 71: 1920-4.*
- Andreas Koster, MD, Roland Hansen, MD, Herrman Kuppe, et al. Recombinant Hirudin as an alternative for anticoagulation during cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia type II: a 1-year experience in 57 patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. June 2000; 14, 243-248.*
- Koster, Andreas MD; Merkle, Frank CRNA; Hansen, Roland MD; Loebe, Mathias MD, PhD; Kuppe, Herrmann MD, PhD; Hetzer, Roland MD, PhD; Crystal, George J. PhD; Mertzluft, Fritz MD, PhD. Elimination of Recombinant Hirudin by Modified Ultrafiltration During Simulated Cardiopulmonary Bypass: Assessment of Different Filter Systems. *Anesthesia y Analgesia. August 2000; 91 (2), 265-269.*

