

# ¿Es la bivalirudina la alternativa actual a la anticoagulación con heparina en circulación extracorpórea? Revisión sistemática

Tercer premio  
XIX Congreso Nacional  
Asociación Española de Perfusionistas  
junio 2016

## RESUMEN / ABSTRACT

**Introducción:** A pesar de que la anticoagulación ideal durante la Circulación Extracorpórea (CEC) no ha sido hallada aún, el uso de la heparina es el patrón de oro en la actualidad. Debido a la aparición de determinadas patologías donde la heparina o protamina no pueden ser usadas, existen diferentes alternativas para ello, siendo necesario estudiar las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. El objetivo del presente estudio es evaluar si la bivalirudina es la alternativa actual a la anticoagulación con heparina durante la CEC.

**Material y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Cochrane, MEDLINE y EMBASE. Se usaron términos MeHS como «cardiac surgery» y «cardiopulmonary bypass» combinados con el operador AND junto a «bivalirudin», «lepirudin», «argatroban», «danaparoid», «EP217609» y «anticoagulation alternatives», para valorar las opciones actuales al uso de heparina/protamina durante la CEC en pacientes en los que no es posible su utilización: trombocitopenia inducida por heparina (TIH), alergias, resistencia a la heparina.

**Resultados:** Se encontraron 252 documentos, finalmente se seleccionaron 53 artículos. 15 textos fueron artículos de revisión con distintos enfoques desde el año 2000 hasta la actualidad. El resto prácticamente se reduce a casos clínicos o estudios observacionales. Tan solo hay tres ensayos clínicos, el EVOLUTION ON y el CHOOSE ON, en los que se comparó la bivalirudina y la heparina, en el primero con pacientes sin contraindicación para el uso de ésta y el segundo que se realizó en pacientes que habían tenido o tenían TIH y/o tenían anticuerpos anti PF4/Heparina, la única diferencia significativa fue en el sangrado postoperatorio inmediato. El tercero se realizó con la lepirudina que presentó un mayor sangrado postoperatorio también, además no existe un protocolo de dosificación definido, es eliminada exclusivamente por vía renal y presenta el problema de las reacciones alérgicas graves. El Argatroban ha sido poco evaluado en cirugía cardíaca y existen dudas sobre un uso seguro. El EP217609 es un nuevo prometededor anticoagulante sintético con antídoto, Avidin, y aunque se inició un ensayo clínico, fue interrumpido sin que exista información acerca de este hecho. En el caso del danaparoid no se ha conseguido una dosificación estándar y las últimas publicaciones presentan excesivas complicaciones.

**Conclusión:** La bivalirudina es la alternativa actual a la heparina para su uso en CEC, presenta las ventajas de un protocolo estandarizado, un efecto rápido, una vida media corta y el inconveniente de no disponer de un antídoto. El uso de este tipo de anticoagulantes implica un cambio en las técnicas habituales para el perfusionista, principalmente, a la vez que conlleva una curva de aprendizaje para todo el equipo.

**Palabras clave:** heparina, bivalirudina, circulación extracorpórea, revisión sistemática.

**Introduction:** Although the ideal anticoagulation during cardiopulmonary bypass (CPB) has not yet been found, the use of heparin is the gold standard each time. If heparin or protamine cannot be used, there are several alternatives, being necessary to study the advantages and disadvantages of different options. The aim of this study is to assess whether bivalirudin is the current alternative to heparin anticoagulation during CPB.

**Methods:** A systematic review of the literature in Cochrane, MEDLINE and EMBASE was performed. MeHS terms as "cardiac surgery" and "cardiopulmonary bypass" were used with "AND" operator combined with "bivalirudin", "lepirudin", "argatroban", "danaparoid", "EP217609", "alternatives anticoagulation" and "heparin alternatives" to assess other options to heparin/protamine during CPB in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT), allergies and heparin resistance.

**Results:** 252 documents were found, finally 53 articles were selected. 15 papers were review articles with different approaches from the year 2000 to date. The remaining articles were reduced to clinical cases or observational studies. There are only 3 clinical trials, the EVOLUTION ON and CHOOSE ON, where bivalirudin and heparin were compared. The first trial composed with patients without contraindication for the use of heparin while the second one was conducted in patients who had HIT and/or presence of anti PF4/heparin antibodies. Both studies concluded that the most significant difference was in the immediate postoperative bleeding. The third clinical trial was performed with lepirudin, with higher postoperative bleeding too, in addition there is no dosing protocol, it is eliminated exclusively by the kidneys and severe allergic reactions have been documented. Argatroban has been poorly evaluated in cardiac surgery and there are doubts of its safety. The EP217609 is a promising new synthetic anticoagulant with an antidote, avidin, and although a trial began, it was interrupted without any information given. In the case of danaparoid a standard dosage has not been achieved and in the latest reports excessive complications have been presented.

**Conclusion:** Bivalirudin is the current alternative to heparin for use during CPB. It presents the advantages of a standardized protocol, a rapid effect and short half life, however it doesn't have an antidote. The use of this anticoagulant implies a change in the usual techniques mainly for the perfusionist, although it entails a learning curve for the whole team.

**Keywords:** heparin, bivalirudin, cardiopulmonary bypass, review.



Juan Carlos Santos Palomino

Perfusionista

Hospital Regional Universitario de Málaga



Maria del Carmen Santos Palomino

Perfusionista

Hospital Vithas Xanit Internacional, Benalmádena



Agustín Elías Fuentes

Perfusionista

Hospital Reina Sofía, Córdoba

Correspondencia:

Juan Carlos Santos Palomino

Avenida Carlos Haya s/n

29010 - MÁLAGA

pscj17@hotmail.com

Recibido: julio de 2016

Aceptado: octubre de 2016

## INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la cirugía cardíaca el uso del complejo heparina/protamina ha sido el patrón de oro para un control seguro de la anticoagulación durante la circulación extracorpórea (CEC). Las principales características de este binomio son: bajo coste económico, acción rápida, vida media corta, eficaz y fácil control analítico, reversión inmediata y dosis no dependiente de la función renal. Probablemente la suma de todas estas características sea el motivo de que no se haya dedicado mucho esfuerzo a la búsqueda de una alternativa segura y fiable a la heparina no fraccionada, de la que en adelante nos referiremos como heparina.

La heparina es un glicosaminoglicano sulfatado que se encuentra en los tejidos de los mamíferos. Su mecanismo de acción dentro de la coagulación es heterogéneo, comienza con la unión reversible a la antitrombina III, lo que le permite la neutralización de la trombina y del factor Xa; a la vez, inactiva los factores activados IX, X, XI, XII; inhibe la conversión de protrombina en trombina; igualmente forma un complejo con la trombina para su inactivación; y por último, inhibe el factor estabilizante de la fibrina. A la vez su farmacocinética es compleja, con implicaciones aún no aclaradas. Se une de forma inespecífica a determinadas proteínas plasmáticas, células endoteliales y macrófagos, lo que sumado a un doble sistema de eliminación, hace que no exista una relación lineal dosis/respuesta<sup>1</sup>.

Otro de los inconvenientes del uso de la heparina es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), principalmente la tipo II, con presencia de anticuerpos anticomplejo heparina-factor plaquetario 4 (FP4). Es un síndrome clínico inmuno-patológico que se presenta de 4 a 15 días tras comenzar la administración de heparina, que cursa con trombocitopenia y/o con fenómenos trombóticos asociados a esta<sup>2</sup>. La incidencia en cirugía cardíaca está documentada con diferentes resultados entre 2-13%. Esta disparidad en los datos se debe al tipo de prueba que se realiza para la detección de anticuerpos, pues dependiendo de la que se utilice la variabilidad es muy importante. Si además de anticuerpos, hay que sumar la presencia de trombosis, la incidencia baja al 0,5%, aunque la morbimortalidad en este grupo se encuentra en torno a un 30%.<sup>3,4</sup> Otras circunstancias que pueden presentarse son resistencia a la heparina y las alergias, principalmente a la protamina, con ellas se cierran las situaciones donde el uso de ambas puede estar contraindicado.

Hace casi tres décadas fue la primera vez que se conoció la utilización en CEC de una alternativa a la heparina, donde Teasdale utilizó Ancrod en la cuarta intervención cardíaca de un paciente con TIH y trombosis<sup>5</sup>. Casi de forma consecutiva en el tiempo se usó el danaparoides sódico<sup>6</sup>. Desde entonces hasta la actualidad, se han buscado diferentes soluciones para poder conseguir el efecto anticoagu-

lante adecuado. Existen alternativas relacionadas directamente con la heparina, la primera fue su sustitución por la enoxaparina sódica (heparina de bajo peso molecular)<sup>7</sup>. Otra fue asociar el uso de la heparina con inhibidores de la función plaquetaria (iloprost, epoprostenol, tirofiban). Mientras otros fármacos investigados han buscado diferentes mecanismos: inhibidores indirectos y directos del factor X (danaparoides sódico, EP217609), reductores del fibrinógeno, Ancrod, en el caso de este último se dejó de comercializar en el año 2002.

Un apartado especial han sido los inhibidores directos de la trombina (IDT) que se han desarrollado a partir de la hirudina. Esta se encuentra de forma natural en las glándulas salivares de la sanguijuela europea medicinal (*Hirudo Medicinalis*), pero su disponibilidad para la aplicación clínica era muy limitada, así que hubo que esperar al desarrollo de la ingeniería genética para conseguir formas recombinantes de la hirudina<sup>8</sup>. Así aparecieron la desirudina (para la prevención de trombosis venosa profunda y en cirugía ortopédica), y la lepirudina, esta última más centrada en el ámbito cardiovascular. No obstante, presentaron ciertos inconvenientes, una metabolización por vía renal principalmente e inmunogenicidad. También se sintetizó el Argatroban<sup>10</sup>, de eliminación hepática, pero con mucho retraso entre la administración del fármaco y su acción. Por lo que se continuó el desarrollo de análogos a la hirudina, llegando a la bivalirudina a la cirugía cardíaca en 2002<sup>11</sup>.

El objetivo del presente estudio fue valorar las diferentes opciones para la anticoagulación durante la CEC y evaluar si la bivalirudina es la alternativa actual al binomio heparina/protamina para las situaciones en las que no se puede usar estas.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Cochrane, MEDLINE y EMBASE comprendiendo el periodo desde el inicio de las diferentes bases de datos hasta junio de 2016. Se usaron términos MeSH como «cardiac surgery» y «cardiopulmonary bypass» combinados con el operador AND junto a «bivalirudin», «lepirudin», «recombinant hirudin», «r-hirudin» «argatroban», «danaparoid», «EP217609», «anticoagulation alternatives» y «heparin alternatives», para valorar las opciones actuales al uso de heparina/protamina durante la CEC en pacientes en los que no es posible su utilización. La revisión estuvo centrada exclusivamente en cirugía cardíaca de adultos. Se seleccionaron textos en inglés, francés y castellano.

Se excluyeron artículos que trataban de cirugía cardíaca infantil, cirugía cardíaca sin CEC, de intervencionismo percutáneo, asistencias ventriculares o ECMO, ya que las dosis utilizadas de los fármacos en estas intervenciones son sensiblemente menores que las utilizadas durante la CEC.

En la revisión de los artículos se incidió en los resultados obtenidos, observando la morbimortalidad y sobre todo en el sangrado peri/postoperatorio, así como en el consumo de hemoderivados. También se valoró el sistema de control de la anticoagulación. Para la gestión de la bibliografía se usó el software gratuito Mendeley Desktop v1.16.1©.

## RESULTADOS

Se encontraron 252 documentos, para la revisión final se eligieron 53 artículos. (Figura 1). Un dato llamativo fue que 15 de los textos eran artículos de revisión desde el año 2000 hasta la actualidad, presentando distintos enfoques, a veces comparando todas las alternativas del momento y otras comparando alguna de ellas con la heparina, y no siempre centrados en la cirugía cardiaca con CEC. De hecho, de la lectura de estos artículos se observó que existen algunos ensayos clínicos importantes en el intervencionismo percutáneo, sobre todo, y en la cirugía cardiaca sin CEC. Sin embargo, tan solo se encontraron tres estudios importantes en pacientes intervenidos con CEC, dos para la bivalirudina y uno para la lepirudina. En el resto de publicaciones, la gran mayoría fueron casos clínicos o series de casos, normalmente muy cortas.

A continuación, se hace una valoración individual de los diferentes fármacos analizando sus características, vías de eliminación, el control de la anticoagulación, las ventajas e inconvenientes, etc. En la figura 2 se pueden ver donde actúan los diferentes fármacos en la cascada de la coagulación.

### DANAPAROIDE SÓDICO (ORGARAN®)

El danaparoide sódico es un heparinoide, mezcla de glicosaminoglicanos de bajo peso molecular, el sulfato de heparina, el sulfato de dermatán y el sulfato de condroitín. Produce su efecto anticoagulante principalmente por inhibición del factor Xa. Su vida media en plasma es larga, alrededor de 19 horas y su eliminación por vía renal<sup>12</sup>. Presenta una reactividad cruzada con los anticuerpos de la TIH (17%), aunque menor que las que presentan las HBPM<sup>13</sup>. La monitorización de la actividad del danaparoide sódico se realiza mediante la determinación de la tasa plasmática de la actividad anti Xa<sup>14</sup>, no existe una correlación con otras pruebas de laboratorio. No se ha determinado un protocolo definido para este fármaco.

La gran mayoría de las publicaciones han sido casos clínicos con resultados muy desiguales. Tan solo hay una serie de 6 casos<sup>15</sup> y la más amplia de todas con 53 pacientes, en esta última se presentaron frecuentes complicaciones debido a una anticoagulación inadecuada, tanto por formación de coágulos en el circuito y campo quirúrgico como por

sangrado postoperatorio excesivo que necesitó de un gran consumo de hemoderivados<sup>16</sup>.

Aunque posteriormente se intentó hacer ajustes de la dosis con respecto al peso y la actividad anti Xa para evitar estas complicaciones<sup>17</sup>, el danaparoide sódico presenta importantes limitaciones para ser una alternativa fiable a la heparina: la vida media en plasma es demasiado larga; la monitorización es compleja y no se realiza en el quirófano; no existe una relación lineal entre la dosis y la actividad anticoagulante; y carece de un antídoto.

### EP217609

Es un nuevo anticoagulante sintético, se administra por vía parenteral, tiene una acción dual, por un lado es un inhibidor indirecto del factor Xa y también un inhibidor directo de la trombina. Además tiene una molécula de biotina, la cual permite su neutralización por la avidina<sup>18</sup>. La administración es en un bolo único con efecto a los 5 minutos y con una duración de 3 días. Su eliminación es por vía renal. En el único estudio publicado hubo una relación entre la dosis administrada y diferentes tiempos de coagulación: TCA, TT, TCE, TP y TPTA, con una baja variabilidad inter-individual<sup>19</sup>.

Este anticoagulante presenta ventajas importantes respecto al resto, la principal que posee un antídoto, además no tiene reactividad cruzada con los anticuerpos anti heparina-FP4, se puede monitorizar en quirófano y tiene efecto dosis-dependiente<sup>20</sup>.

En el año 2011, El laboratorio ENDOTIS presentó el ensayo NOVEL 1, donde al contrario que en otros fármacos, inició un estudio en fase II con 36 pacientes directamente en cirugía cardiaca con CEC<sup>21</sup>, con la idea ambiciosa de reemplazar el uso de la heparina. La realidad es que el estudio fue interrumpido, no se sabe el motivo, ni se han comunicado los resultados y la empresa ha desaparecido.

### ARGATROBAN (ARGANOVA®)

Esta molécula sintética derivada de la L-Arginina creada en Japón, es un inhibidor directo univalente de la trombina. Su metabolización es hepática y su excreción presumiblemente por vía biliar. La vida media en plasma se encuentra entre 39-51', se puede multiplicar por tres en pacientes con insuficiencia hepática, aunque puede ser usado en aquellos que padecen una disfunción renal<sup>22</sup>. Puede tener un retraso de 30' en comenzar a hacer efecto y necesitar entre 1 y 3 horas para alcanzar los valores adecuados para iniciar la CEC. No se conoce antídoto para revertir su efecto.

Solo existen publicados casos clínicos, con distintas complicaciones, desde cambio de oxigenador por presencia de coágulos<sup>23</sup>, elevado sangrado postoperatorio con gran consumo de hemoderivados<sup>24</sup>, así como alargamiento del

TCA varias horas después de finalizar la infusión del fármaco.<sup>25,26</sup>

Ante estos datos, el uso en CEC esta desaconsejado, aún más cuando no se ha podido definir un protocolo, ni tan siquiera el TCA ha demostrado ser la monitorización más adecuada en las altas dosis necesarias para la cirugía cardiaca.

## LEPIRUDINA (REFLUDIN®)

La lepirudina es un polipéptido tipo hirudina recombinante derivado de las células de la levadura. Es un inhibidor directo bivalente irreversible de la trombina, su metabolización y eliminación es vía renal. La semi vida en plasma es de 80 minutos, pero en pacientes con insuficiencia renal grave puede llegar a ser de 120 horas<sup>27</sup>. La monitorización a altas dosis no se puede hacer por las pruebas de coagulación habituales, está recomendado el uso del Tiempo de Coagulación de Ecarina (TCE) que fue desarrollado específicamente para el control de los efectos anticoagulantes de los inhibidores directos de la trombina cuando son necesarias altas concentraciones del fármaco<sup>28</sup>. El principal problema es que no existe un acceso fácil a esta prueba, ya sea en quirófano o en laboratorio. También hay que tener en cuenta que se desarrollan anticuerpos anti hirudina, y se han detectado reacciones alérgicas graves en caso de reexposición al medicamento<sup>29</sup>, con nota informativa incluida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>30</sup>.

Desde que se publicó el primer caso en 1995, destacan tres estudios sobre el resto de casos clínicos aislados. El único ensayo clínico aleatorizado fue publicado por Riess en 2007, 20 pacientes divididos en dos grupos: lepirudina y heparina, con la sola diferencia entre grupos del sangrado postoperatorio, significativamente mayor en el primero<sup>31</sup>. Siguiendo en importancia, una serie de 57 casos durante un año que se publicó en 2000. Cuatro de ellos desarrollaron insuficiencia renal, necesitando todos reintervención por sangrado<sup>32</sup>. Estos autores, en otro artículo con el mismo grupo de pacientes, seleccionan los que presentaban insuficiencia renal preoperatoria y los compararon con los que no, llegando a la misma conclusión, que no se debe de usar la lepirudina en ellos<sup>33</sup>. En la siguiente serie de 12 pacientes con historia previa TIH, 6 con heparina y 6 con lepirudina, dependiendo de la detección de anticuerpos previos a la cirugía, observaron un mayor sangrado y reexploración quirúrgica con gran consumo de hemoderivados en el segundo grupo<sup>34</sup>.

Es una alternativa a la heparina pero con diversos inconvenientes. No se debe usar en pacientes con insuficiencia renal, la semi vida es larga, no tiene antídoto y se deben evitar la reexposiciones al fármaco por el riesgo de reacciones alérgicas graves.

## BIVALIRUDINA (ANGIOX®)

Es un oligopéptido de 20 aminoácidos análogo a la hirudina, siendo un inhibidor directo bivalente de la trombina, ya que actúa tanto en el sitio activo como en el sitio del fibrinógeno. Tiene una semi-vida de 25' y su eliminación es un 80% por hidrólisis proteolítica y un 20% por excreción renal<sup>35</sup>. Entre las ventajas cuenta con presentar un efecto inmediato tras su administración intravenosa, así como, una relación lineal dosis/efecto. El principal inconveniente es que no dispone de un antídoto para revertir su efecto.

Otro inconveniente es que no está bien definido el tipo de prueba para el control de coagulación a altas dosis. Si bien, el tiempo de protrombina, el INR, el tiempo parcial de tromboplastina activado, el tiempo de trombina y el TCA tienen una buena correlación a dosis bajas, a la hora de su control durante la CEC, parece que es el TCE, al igual que con la lepirudina, el que ofrece resultados más acordes<sup>36</sup>, aunque como ya se comentó, no es fácil disponer de esta prueba.

Otra cuestión es la inmunogenicidad, la Bivalirudina presenta una muy baja creación de anticuerpos, en una revisión de 3639 pacientes, tan solo uno presentó una reacción alérgica atribuible al fármaco<sup>37</sup>. No obstante, ante la posibilidad de una reactividad cruzada, hay que tener la precaución de conocer si un paciente ha sido tratado previamente con lepirudina. La bivalirudina comparte 11 aminoácidos con la hirudina, y ya presentó una reactividad in vitro en el 51% de los pacientes que tenían anticuerpos antilepirudina<sup>38</sup>. No se debe administrar por la misma vía por presentar riesgo de precipitación con los siguientes fármacos: activador tisular del plasminógeno, amiodarona, anfotericina B, clorpromazina, diazepam, edisilato de proclorperazina, reteplase, estreptoquinasa y vancomicina<sup>39</sup>.

Existen publicados 2 ensayos clínicos que analizan comparativamente la Bivalirudina y la Heparina, el primero, denominado EVOLUTION-ON<sup>40</sup> fue publicado por Dyke en 2006. Consistió en un ensayo clínico multicéntrico randomizado y abierto con 150 pacientes, 98 en el grupo de la Bivalirudina y 52 en el de la heparina, en el que se quería evaluar la seguridad y la eficacia de la primera. Solo hubo diferencias significativas en dos parámetros, en el tiempo que se tardó en cerrar el esternón desde la salida de CEC (56' vs 71'), que no afectó al tiempo total de la intervención y en el sangrado postoperatorio en las dos primeras horas (160 ml vs 238 ml), en ambos casos fue mayor con la Bivalirudina. En 2007, el CHOOSE-ON<sup>41</sup> estudió 49 pacientes intervenidos con CEC que presentaban TIH confirmada o sospechada y/o anticuerpos anticomplejo FP4-heparina. Sus resultados fueron similares al EVOLUTION-ON, con un sangrado parecido y no encontraron diferencias entre pacientes con función renal normal o con una insuficiencia moderada. En 2009 se publicó una serie de 141 casos en un

mismo hospital alemán, pero gran parte de los pacientes pertenecían a los estudios anteriores y mezclando cirugía con CEC y sin CEC, llegando a las mismas conclusiones<sup>42</sup>.

Por el contrario, cuando se revisaron los casos clínicos los resultados son más dispares, existiendo complicaciones diversas, desde coagulopatías con sangrado importante y consumo elevado de hemoderivados,<sup>43,44</sup> hasta coágulos y trombos en el reservorio.<sup>45,46</sup>

## DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

La alternativa ideal al binomio heparina/protamina no existe en la actualidad, esto queda patente tras varias décadas de cirugía cardíaca y circulación extracorpórea sin que haya existido un cambio en el patrón de la anticoagulación. Una de las principales limitaciones de esta revisión es que no existen estudios amplios y de calidad, lo que hace que no se pueda analizar en mayor profundidad los diferentes fármacos, y dar una mayor fortaleza a los resultados. Otras de las limitaciones para estudiar las alternativas a la anticoagulación habitual, es que realmente los pacientes en los que no se puede utilizar la heparina/protamina son muy pocos, lo que dificulta realizar ensayos con un número alto de participantes, de ahí que los más importantes sean multicéntricos, a esto habría que añadir los posibles problemas éticos. Como ya se reseñó anteriormente, también hubo muchos artículos de revisión para la poca literatura que existe, esto se podría interpretar como que es un tema que preocupa bastante y que antes o después se va a presentar en todos los centros. En la Tabla I están detallados los principales estudios.

En la Guía de práctica clínica basada en la evidencia del American College of Chest Physicians, si el paciente presenta una TIH aguda y la intervención no es urgente, la recomendación es retrasar la intervención, si es posible, hasta que la TIH se haya resuelto y los anticuerpos sean negativos (Grado 2C). En pacientes con TIH aguda o subaguda (anticuerpos positivos), que necesitan una intervención urgente, sugieren el uso de bivalirudina por encima del resto de opciones anticoagulantes (Grado 2C)<sup>4</sup>. En la Figura 3 se encuentra el diagrama de decisión recomendado por la guía de práctica clínica.

En un resumen conciso, el danaparoides no se ha conseguido una dosificación estándar y las últimas publicaciones presentan excesivas complicaciones. El EP217609 se quedó en un proyecto y la empresa que lo estudiaba, desapareció. El Argatroban ha sido poco evaluado en cirugía cardíaca y existen dudas sobre un uso seguro. Por último, la lepirudina ha sido estudiada en un ensayo y en series de casos, pero no existe un protocolo de dosificación definido, es eliminada exclusivamente por vía renal y presenta el problema de las reacciones alérgicas graves, aunque su uso es recomendado si no se dispone de la bivalirudina<sup>4</sup>.

Como recomendaciones generales, es un tema que se debe abordar desde un enfoque multidisciplinar y que debería estar resuelto de forma preventiva, creando un protocolo de actuación. Lo que no debería de ocurrir, es que se presente una cirugía urgente, y tener que poner en marcha una maquinaria en la que intervienen muchos profesionales distintos: perfusionistas, enfermeros, hematólogos, analistas, farmacéuticos, cirujanos, anestesistas, intensivistas, etc, a los que no se les ha planteado nunca cual es la alternativa a la heparina, porque esta no se puede usar. Todo esto llevaría a la improvisación, con el riesgo que conlleva para el paciente, de ahí que sea necesario disponer de dicho protocolo.

De esa reunión multidisciplinar debería salir la estrategia de anticoagulación para el paciente durante todo el proceso, valorar qué tipos de anticoagulantes posee el centro, siendo recomendable disponer de la bivalirudina, así como las pruebas diagnósticas para el control de la anticoagulación, principalmente en quirófano donde la necesidad de obtener los resultados de una forma rápida es de vital importancia.

En cuanto al quirófano, el primer aspecto es la elección de los materiales, hay que evitar todos los catéteres y materiales con recubrimiento de heparina, incluidos circuitos, cánulas, oxigenadores, etc. Como recomendación, si se tienen viales de heparina dentro del quirófano, sacar todos para esta intervención, así se podrían evitar maniobras rutinarias que pudieran conducir hacia algún incidente. Otro aspecto que se debe tener previsto es la protección miocárdica, habría que valorar el uso de cardioplegia cristaloides, o bien si se usa hemática, es importante reducir el tiempo entre dosis a 15', pues se corre el riesgo de que se produzcan coágulos. Lo mismo hay que hacer con la sangre en el campo quirúrgico, hay que aspirarla continuamente. Se puede usar tanto sistemas abierto como cerrado, no obstante un reservorio venoso colapsable va a permitir una mezcla mejor de la sangre y menores zonas de estasis que un reservorio rígido<sup>47</sup>.

Centrándonos en el trabajo del perfusionista, habiendo elegido ya el material y conociendo el tipo de protección miocárdica, deberían ser dos profesionales los que tendrían que estar en esta intervención, tanto por la complejidad como por el cambio en prácticas habituales, es más, se debería crear una lista de chequeo diferente a la usada habitualmente, incluso otra específica durante la CEC para controlar aspectos particulares de este tipo de anticoagulación. Se recomienda el uso del recuperador de sangre, con la seguridad de que hay que usar el citrato sódico como anticoagulante.<sup>47,48</sup>

Siguiendo el protocolo de administración (Tabla II) hay un bolo inicial y el comienzo de la perfusión, además hay que poner 50 mg en el cebado del circuito de CEC. En la mayoría de los hospitales, el sistema de control va a ser el TCA, ya que difícilmente se va a disponer del TCE, independiente

de las pruebas de laboratorio que se hayan decidido hacer, la concentración ideal de bivalirudina debe estar entre 10-15 µg/mL. Es necesario alcanzar un valor mínimo de dos veces y media el tiempo basal del TCA antes de la entrada en CEC (si se dispusiera de TCE el objetivo sería entre 400 y 500 sg). Como ya se ha dicho anteriormente, no debe dejar sangre estancada en ningún sitio del circuito, ya sean recirculaciones, filtros, tomas de muestras, sistema de cardioplegia, así como tampoco debemos tener un nivel muy elevado en el reservorio, ya que funcionaría como sangre estancada. Como opción, tener preparadas bolsas de banco de sangre con citrato sódico para poder pasar dicho exceso de volumen a estas, ya que existe evidencia de que la sangre con bivalirudina en bolsas, tiende a formar coágulos aunque este en movimiento<sup>49</sup>, no obstante se deberían reinfundir con un sistema de suero para sangre de banco. Se recomienda hacer controles de TCA cada 15-30' y corregir la dosis según el protocolo, parando la infusión del fármaco 10 minutos antes de salir de CEC.

La hemofiltración es otro asunto a valorar, no se recomienda el uso del hemoconcentrador durante la CEC ya que presenta dos inconvenientes, por un lado tendría que estar funcionando continuamente, por lo que ya hemos mencionado antes y por otro que eliminaría parte de la bivalirudina, lo cual complicaría aún más una anticoagulación adecuada. Tras la finalización de la CEC, sí es recomendable el uso de la ultrafiltración modificada con balance cero durante 30 minutos<sup>50</sup>, pues ayuda a eliminar en torno a un 20% de la bivalirudina circulante. La membrana que se debe utilizar es la de 65.000 daltons, ya que ha demostrado eliminar mayor cantidad de bivalirudina<sup>51</sup>.

Otra cuestión que debe estar decidida previamente por el equipo es que se hace con el resto de sangre que ha quedado en el circuito tras la salida de CEC. Existen varias opciones, pero quizás la más adecuada, es pasar al paciente el mayor volumen posible, y como máximo 10' después de salir, añadir 50 mg al circuito e iniciar una perfusión de 50 mg/h y reconectar la línea arterial y venosa para mantener una recirculación continua del circuito. Una vez que se haya descartado una reentrada en CEC, pasar todo el volumen al recuperador de sangre, que elimina por encima del 90% de la bivalirudina.<sup>52</sup>

## CONCLUSIÓN

Se puede concluir que la bivalirudina es la alternativa actual a la heparina para su uso en CEC por encima de los otros fármacos valorados. Presenta las ventajas de un protocolo estandarizado, un efecto rápido, una vida media corta y el inconveniente de no disponer de un antídoto. El uso de este tipo de anticoagulantes implica un cambio en las técnicas habituales para todo el equipo, aunque en mayor medida para el perfusionista, por lo que se deben crear pro-

tolos para minimizar las complicaciones y disminuir la curva de aprendizaje.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Parada MA. Efecto de la heparina en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. [tesis doctoral]. León: Universidad de León; 2014 .
2. Cruz-Gonzalez I, Sanchez-Ledesma M, Sanchez PL, Jang I. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 1071-1082. DOI: 10.1157/13111239
3. Sun X, Hill PC, Taylor-PaneK SL, Corso PJ, Lindsay J. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Contemporary Cardiac Surgical Practice and Experience With a Protocol for Early Identification. *Am J Cardiol.* 2016 Jan 15;117(2):305-9. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2015.10.047. Epub 2015 Nov 6. Review. PubMed PMID: 26684518
4. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-530S. doi: 10.1378/chest.11-2303. Review. Erratum in: *Chest.* 2015 Dec;148(6):1529. PubMed PMID: 22315270; PubMed Central PMCID: PMC3278058.
5. Teasdale SJ, Zulys VJ, Mycyk T, Baird RJ, Glynn MF. Ancrod anticoagulation for cardiopulmonary bypass in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Thorac Surg.* 1989 Nov;48(5):712-3. PubMed PMID: 2818066.
6. Doherty DC, Ortel TL, de Bruijn N, Greenberg CS, Van Trigt P 3rd. "Heparin-free" cardiopulmonary bypass: first reported use of heparinoid (Org 10172) to provide anticoagulation for cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1990 Sep;73(3):562-5. PubMed PMID: 1697448.
7. Robitaille D, Leclerc JR, Laberge R, Sahab P, Atkinson S, Cartier R. Cardiopulmonary bypass with a low-molecular-weight heparin fraction (enoxaparin) in a patient with a history of heparin-associated thrombocytopenia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Mar;103(3):597-9. PubMed PMID: 1312185.
8. Palatianos, G., Michalis, A., Alivizatos, P., Lacoumenda, S., Geroulanos, S., Karabinis, A., et al. Perioperative use of iloprost in cardiac surgery patients diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia-reactive antibodies or with true HIT (HIT-reactive antibodies plus thrombocytopenia): An 11-year experience. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 608-617. doi:10.1002/ajh.24017

9. Becker RC. Heparin-based anticoagulant strategies for patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia undergoing percutaneous coronary interventions and bypass grafting. *J Thromb Thrombolysis*. 2000 Nov;10 Suppl 1:59-68. PubMed PMID: 11155195
10. Furukawa K, Ohteki H, Hirahara K, Narita Y, Koga S. The use of argatroban as an anticoagulant for cardiopulmonary bypass in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001 Dec;122(6):1255-6. PubMed PMID: 11726911.
11. Vasquez JC, Vichiendilokkul A, Mahmood S, Baciewicz FA Jr. Anticoagulation with bivalirudin during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002 Dec;74(6):2177-9. PubMed PMID: 12643418.
12. Bradbrook ID, Magnani HN, Moelker HC, et al. ORG 10172: a low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half-life in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1987 Jun;23(6):667-75. PubMed PMID: 3606928; PubMed Central PMCID: PMC1386160.
13. Newman PM, Swanson RL, Chong BH. 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 Aug;80(2):292-7. PubMed PMID: 9716155.
14. Gitlin SD, Deeb GM, Yann C, Schmaier AH. Intraoperative monitoring of danaparoid sodium anticoagulation during cardiovascular operations. *J Vasc Surg*. 1998 Mar;27(3):568-75. PubMed PMID: 9546248.
15. Fernandes P, Mayer R, MacDonald JL, Cleland AG, Hay-McKay C. Use of danaparoid sodium (Orgaran) as an alternative to heparin sodium during cardiopulmonary bypass: a clinical evaluation of six cases. *Perfusion*. 2000 Nov;15(6):531-9. PubMed PMID: 11131218.
16. Magnani HN, Beijering RJR, Ten Cate JW, Chong BH. Orgaran anticoagulation for cardiopulmonary bypass in patients with heparin-induced thrombocytopenia. En: Pifarre R, editor. *New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1997. pp. 487-500.
17. Poetzsch B, Madlener K. Management of cardiopulmonary bypass anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. En: Warkentin TE, Greinacher A, editores. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 3ª ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004. pp. 531-551.
18. Petitou M, Nancy-Portebois V, Dubreucq G, Motte V, Meuleman D, de Kort M, et al. From heparin to EP217609: the long way to a new pentasaccharide-based neutralisable anticoagulant with an unprecedented pharmacological profile. *Thromb Haemost*. 2009 Nov;102(5):804-10. doi: 10.1160/TH09-01-0063. Review. PubMed PMID: 19888512.
19. Gueret P, Krezel C, van Giersbergen PLM, Fuseau E, Petitou M, Neuhart E. First human study with EP217609, a new synthetic parenteral neutralizable dual action anticoagulant. *ICT* 2010: 177.
20. Olson ST, Swanson R, Petitou M. Specificity and selectivity profile of EP217609: a new neutralizable dual-action anticoagulant that targets thrombin and factor Xa. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2187-95. doi: 10.1182/blood-2011-09-381764. Epub 2011 Dec 5. PubMed PMID: 22144183; PubMed Central PMCID: PMC3311254.
21. Bussiness Wire [Internet]. San Francisco: Bussiness Wire; 1995 [actualizado 22 Jun 2011; citado 16 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.businesswire.com/news/home/20110622005683/en/Endotis-Intiates-Phase-IIa-Study-First-in-Class-Neutralizable>
22. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000 Mar;20(3):318-29. PubMed PMID: 10730687.
23. Follis F, Filippone G, Montalbano G, Floriano M, Lobianco E, D'Ancona G, et al. Argatroban as a substitute of heparin during cardiopulmonary bypass: a safe alternative? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Apr;10(4):592-6. doi: 10.1510/icvts.2009.215848. Review. PubMed PMID: 20061338.
24. Agarwal S, Ullom B, Al-Baghdadi Y, Okumura M. Challenges encountered with argatroban anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Jan;28(1):106-10. doi: 10.4103/0970-9185.92458. PubMed PMID: 22345956; PubMed Central PMCID: PMC3275940.
25. Azuma K, Maruyama K, Imanishi H, Nakagawa H, Kitamura A, Hayashida M. Difficult management of anticoagulation with argatroban in a patient undergoing on-pump cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Oct;24(5):831-3. doi: 10.1053/j.jvca.2009.12.001. PubMed PMID: 20138550
26. Tanigawa Y, Yamada T, Matsumoto K, Nakagawachi A, Torikai A, Sakaguchi Y. Non-recovery of ACT in a patient with heparin-induced thrombocytopenia type II during mitral valve replacement using argatroban anticoagulation. *J Anesth*. 2013 Dec;27(6):951-5. doi: 10.1007/s00540-013-1629-1. Epub 2013 May 16. PubMed PMID: 23677498.
27. Wittkowsky AK, Kondo LM. Lepirudin dosing in dialysis-dependent renal failure. *Pharmacotherapy*. 2000 Sep;20(9):1123-8. PubMed PMID: 10999507.
28. Pöttsch B, Madlener K, Seelig C, Riess CF, Greinacher A, Müller-Berghaus G. Monitoring of r-hirudin anticoagulation during cardiopulmonary bypass—assessment of the whole blood ecarin clotting time. *Thromb Haemost*. 1997 May;77(5):920-5. PubMed PMID: 9184403
29. Greinacher A, Lubenow N, Eichler P. Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2062-5. Epub 2003 Oct 20. PubMed PMID: 14568897.
30. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2011 [actualizado 30

- Oct 2012; citado 16 Jun 2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-s/UsosHumanos/seguridad/2002/NI\\_2002-10\\_lepirudina-refludin.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-s/UsosHumanos/seguridad/2002/NI_2002-10_lepirudina-refludin.htm)
31. Riess FC, Poetzsch B, Madlener K, Cramer E, Doll KN, Doll S, et al. Recombinant hirudin for cardiopulmonary bypass anticoagulation: a randomized, prospective, and heparin-controlled pilot study. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Jun;55(4):233-8. PubMed PMID: 17546553.
  32. Koster A, Hansen R, Kuppe H, Hetzer R, Crystal GJ, Mertzluft F. 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. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000 Jun;14(3):243-8. PubMed PMID: 10890473.
  33. Koster A, Pasic M, Bauer M, Kuppe H, Hetzer R. Hirudin as anticoagulant for cardiopulmonary bypass: importance of preoperative renal function. *Ann Thorac Surg.* 2000 Jan;69(1):37-41. PubMed PMID: 10654482.
  34. Nuttall GA, Oliver WC Jr, Santrach PJ, McBane RD, Erpelding DB, Marver CL, 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. *Anesth Analg.* 2003 Feb;96(2):344-50. PubMed PMID: 12538175.
  35. Fox I, Dawson A, Loynds P, Eisner J, Findlen K, Levin E, et al. Anticoagulant activity of Hirulog, a direct thrombin inhibitor, in humans. *Thromb Haemost.* 1993 Feb 1;69(2):157-63. PubMed PMID: 8456428.
  36. Koster A, Spiess B, Chew DP, Krabatsch T, Tambeur L, DeAnda A, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2004 Feb 1;93(3):356-9. PubMed PMID: 14759391.
  37. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost.* 2008 May;99(5):830-9. doi: 10.1160/TH07-10-0644. Review. PubMed PMID: 18449412
  38. Eichler P, Lubenow N, Strobel U, Greinacher A. Antibodies against lepirudin are polyspecific and recognize epitopes on bivalirudin. *Blood.* 2004 Jan 15;103(2):613-6. Epub 2003 Sep 25. PubMed PMID: 14512301.
  39. CHUV: Centro Hospitalario Universitario Vaudois [Internet]. Lausana: CHUV; 2002. 2011 [actualizado 1 Oct 2007; citado 16 Jun 2016]. Disponible en: [http://www.chuv.ch/pha/pha\\_home/pha-medicament/pha-medicament-prescription/pha-medicament-prescription-recommendations.htm](http://www.chuv.ch/pha/pha_home/pha-medicament/pha-medicament-prescription/pha-medicament-prescription-recommendations.htm)
  40. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL 2nd, Kirshner R, 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 Cardiovasc Surg.* 2006 Mar;131(3):533-9. PubMed PMID: 16515902
  41. Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL 2nd, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg.* 2007 Feb;83(2):572-7. PubMed PMID: 17257990.
  42. Koster A, Buz S, Krabatsch T, Yeter R, Hetzer R. Bivalirudin anticoagulation during cardiac surgery: a single-center experience in 141 patients. *Perfusion.* 2009 Jan;24(1):7-11. doi: 10.1177/0267659109106109. PubMed PMID: 19567542.
  43. de Prada B, Gualis J, Pérez I, Martínez JM. Coagulopatía fulminante tras el uso de bivalirudina en un paciente diagnosticado de trombocitopenia inducida por heparina y sometido a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014 Mar;61(3):157-61. doi: 10.1016/j.redar.2013.01.010. Epub 2013 Apr 17. PubMed PMID: 23601838.
  44. Avery EG, Hilgenberg AD, Cambria RP, Beckerly R, Donnelly AM, Laposata M. Successful use of bivalirudin for combined carotid endarterectomy and coronary revascularization with the use of cardiopulmonary bypass in a patient with an elevated heparin-platelet factor 4 antibody titer. *Anesth Analg.* 2009 Apr;108(4):1113-5. doi: 10.1213/ane.0b013e318196cd51. PubMed PMID: 19299772.
  45. Wong JK, Tian Y, Shuttleworth P, Caffarelli AD, Reitz BA, Mora-Mangano CT. Case report: a thrombus in the venous reservoir while using bivalirudin in a patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing heart transplantation. *Anesth Analg.* 2010 Sep;111(3):609-12. doi: 10.1213/ANE.0b013e31819e9ead3. PubMed PMID: 20686010.
  46. Leissner KB, Ketchedjian A, Crowley R, Ortega R, Hesselvik JF, Shemin RJ. Deep hypothermic circulatory arrest and bivalirudin use in a patient with heparin-induced thrombocytopenia and antiphospholipid syndrome. *J Card Surg.* 2007 Jan-Feb;22(1):78-82. PubMed PMID: 17239224.
  47. Veale JJ, McCarthy HM, Palmer G, Dyke CM. Use of bivalirudin as an anticoagulant during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2005 Sep;37(3):296-302. PubMed PMID: 16350384; PubMed Central PMCID: PMC4680789.
  48. Pappalardo F, Franco A, Crescenzi G, Poli A, Zangrillo A, Koster A. Successful use of bivalirudin for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin allergy. *Perfusion.* 2007 Jan;22(1):67-9. PubMed PMID: 17633138.
  49. Gallandat Huet RC, Cernak V, de Vries AJ, Lisman T. Bivalirudin is inferior to heparin in preservation of intraoperative autologous blood. *Thromb Res.* 2012 Aug;130(2):163-5. doi: 10.1016/j.thromres.2011.12.024. Epub 2012 Jan 20. PubMed PMID: 22261478.
  50. Koster A, Buz S, Krabatsch T, Dehmel F, Kuppe H, Hetzer R, et al. Effect of modified ultrafiltration on bivalirudin elimination and postoperative blood loss after on-pump coronary artery bypass grafting: assessment of different filtration strategies. *J Card Surg.* 2008 Nov-Dec;23(6):655-8.



- doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00692.x. Epub 2008 Sep 10. PubMed PMID: 18793221.
51. Koster A, Chew D, Gründel M, Hausmann H, Grauhan O, Kuppe H, et al. An assessment of different filter systems for extracorporeal elimination of bivalirudin: an in vitro study. *Anesth Analg*. 2003 May;96(5):1316-9, table of contents. PubMed PMID: 12707125.
52. Murphy GS, Marymont JH. Alternative anticoagulation management strategies for the patient with heparin-induced thrombocytopenia undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Feb;21(1):113-26. Epub 2006 Oct 24. DOI: 10.1053/j.jvca.2006.08.011. Review. PubMed PMID: 17289495.

**Tabla I. Principales estudios sobre las alternativas a la anticoagulación con heparina, se han excluido casos clínicos**

Estudio	Muestra	Tipo	Objetivos	Resultados
Koster y cols 2009	141 Bivalirudina (28 sin CEC). La mayoría son pacientes de CHOOSE y EVOLUTION	Serie de casos (Único hospital)	Seguimiento a 7d y 30d	7d: 100% 30d: 100% Resultados similares a los estudios previos
Koster y cols CHOOSE ON 2007	49 Bivalirudina en TIH (+) o presencia Ac anti FP4-Heparina.	Multicéntrico Abierto, Prospectivo	No Exitus, IM, ACV o Reintervención a los 7d, 30d y 12 semanas	7d: 94% 30d: 86% 12s: 82%
Dyke y cols EVOLUTION ON 2006	98 Bivalirudina 52 Heparina	Multicéntrico Abierto, 2:1, Prospectivo, Randomizado	No Exitus, IM, ACV o Reintervención a los 7d, 30d y 12 semanas	BV vs Hep 7d: 95% vs 96% 30d: 95% vs 94% 12s: 95% vs 92%
Riess y cols 2007	10 Lepirudina 10 Heparina	Ensayo clínico Randomizado	1. No formación coágulos en circuito 2. No complicaciones	Sangrado 36h L:1226 vs H-86g Mayor estancia en Lepirudina
Nutall y cols 2003	6 Lepirudina (Ac+) 6 Heparina (Ac-)	Serie de casos	Seguimiento	Mayor sangrado, Mayor consumo de HD 50% Reintervención Grupo Lepirudina
Koster y cols 2000	57 Lepirudina	Serie de casos	Seguimiento	95% No complicaciones IRA - ↑Sangrado
Magnani y cols 1997	53 Danaparoides Na	Serie de casos retrospectiva	Seguimiento	18 Coágulos en circuito 11 Sangrado excesivo (+20 u HD)
Fernandes y cols 2000	6 Danaparoides Na	Serie de casos	Seguimiento	1 ACV 2 Reint. x Sangrado

**Tabla II. Protocolo de administración de bivalirudina**

Protocolo de administración de bivalirudina
Bolo inicial de 1 mg/kg
Perfusión de 2,5 mg/kg/hora
Cebado de CEC: 50 mg
Si TCA inferior a 2,5 veces: Bolo de 0,25 mg/kg y ↑ Infusión en 0,25 mg/kg/h
Si TCA superior a 3,5 veces: ↓ Infusión en 0,25 mg/kg/h
Suspender infusión 10' antes de la salida de CEC
Añadir 50 mg en el circuito tras salida de CEC

Figura 1. Diagrama de flujo para el análisis de la bibliografía y la selección de artículos

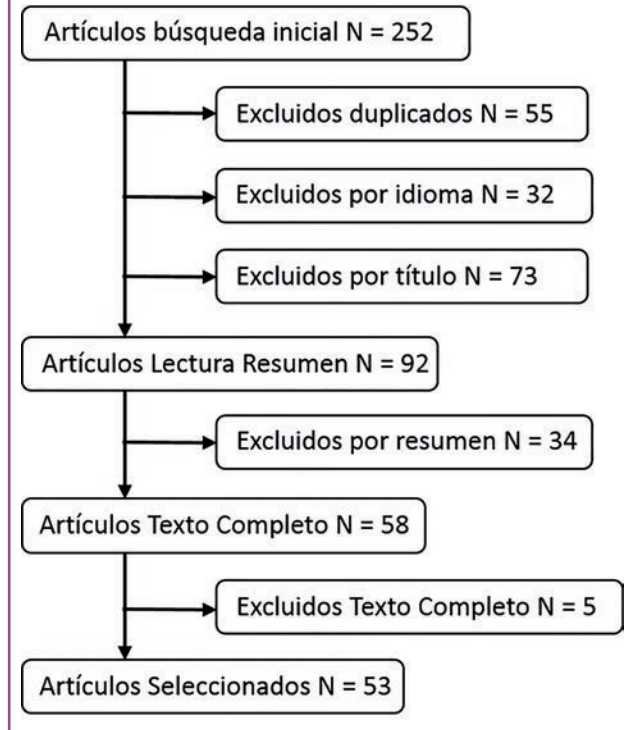


Figura 3. Diagrama de decisión ante un paciente con Historia de TIH: valoración de la presencia de anticuerpos y necesidad de la cirugía

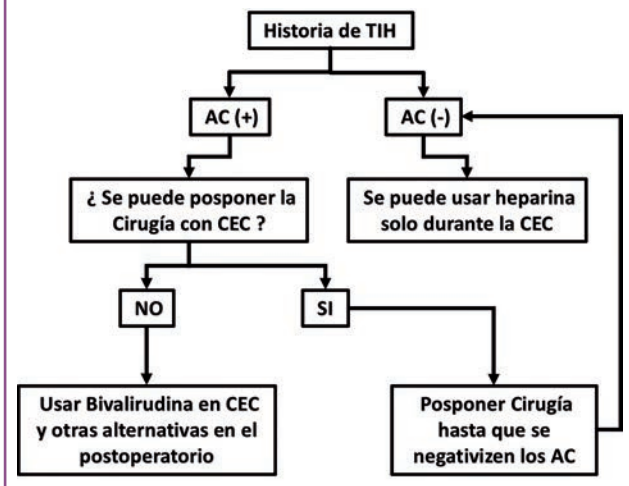


Figura 2. Distintos puntos en la cascada de la coagulación donde actúan los diferentes anticoagulantes

