

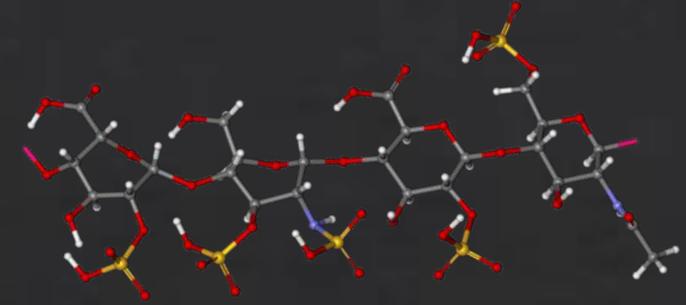
¿ Es la Bivalirudina la
alternativa actual a la
anticoagulación con
heparina en CEC ?
REVISIÓN SISTEMÁTICA

*JUAN C. SANTOS
H. General Univ.
Málaga*

*M^a CARMEN SANTOS
H. Xarít Intern.
Benalmádena*

*AGUSTÍN ELÍAS
H. Reina Sofía
Córdoba*

La Heparina es un inhibidor indirecto de la Trombina



- **Farmacocinética Compleja**

- **Se une de forma no específica:**

- **Proteínas plasmáticas**
- **Macrófagos**
- **Células endoteliales**



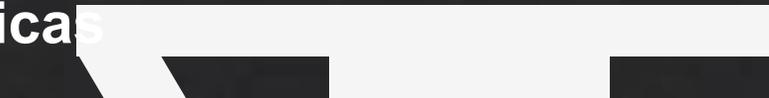
- **No buena relación Dosis/Respuesta**

- **Presenta Inmunogenicidad**

Antitrombina III



Heparina



Trombina

✓ Trombocitopenia Inducida por Heparina - TIH

- Síndrome Clínico Inmuno-patológico tras la admón. de Heparina
- Cursa con trombocitopenia, asociada o no a fenómenos trombóticos
- Presencia de anticuerpos anti complejo heparina-FP4
- Incidencia TIH en CC: **2 - 13%** Con Trombosis: **0,5%**

✓ Alergia a Heparina / Protamina

✓ Resistencia a la Heparina

Introducción

✓ A principios de los 90 se comienzan a usar alternativas a la heparina

~~Anco~~od (1989)

Danaparoide Na (1990)

~~Enoxa~~arina (1992)

✓ Poco después se empieza a trabajar en la hirudina



Inhibidores Directos de la Trombina - IDT



✓ Inhibidor indirecto de Xa + IDT



EP 217609

Material y Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica:

PubMed

EMBASE

Cochrane

Se utilizaron los términos MeSH:

Cardiac Surgery

Cardiopulmonary

Bypass

Extracorporeal Circulation

**A
N
D**

Danaparoid

EP 217609

Argatroban

Lepirudin

Bivalirudin

Hirudin

Heparin Alternatives

Material y Método

Criterios de selección:

Adultos

Cirugía Cardíaca con CEC

No ECMO

No Intervencionismo

Idiomas:

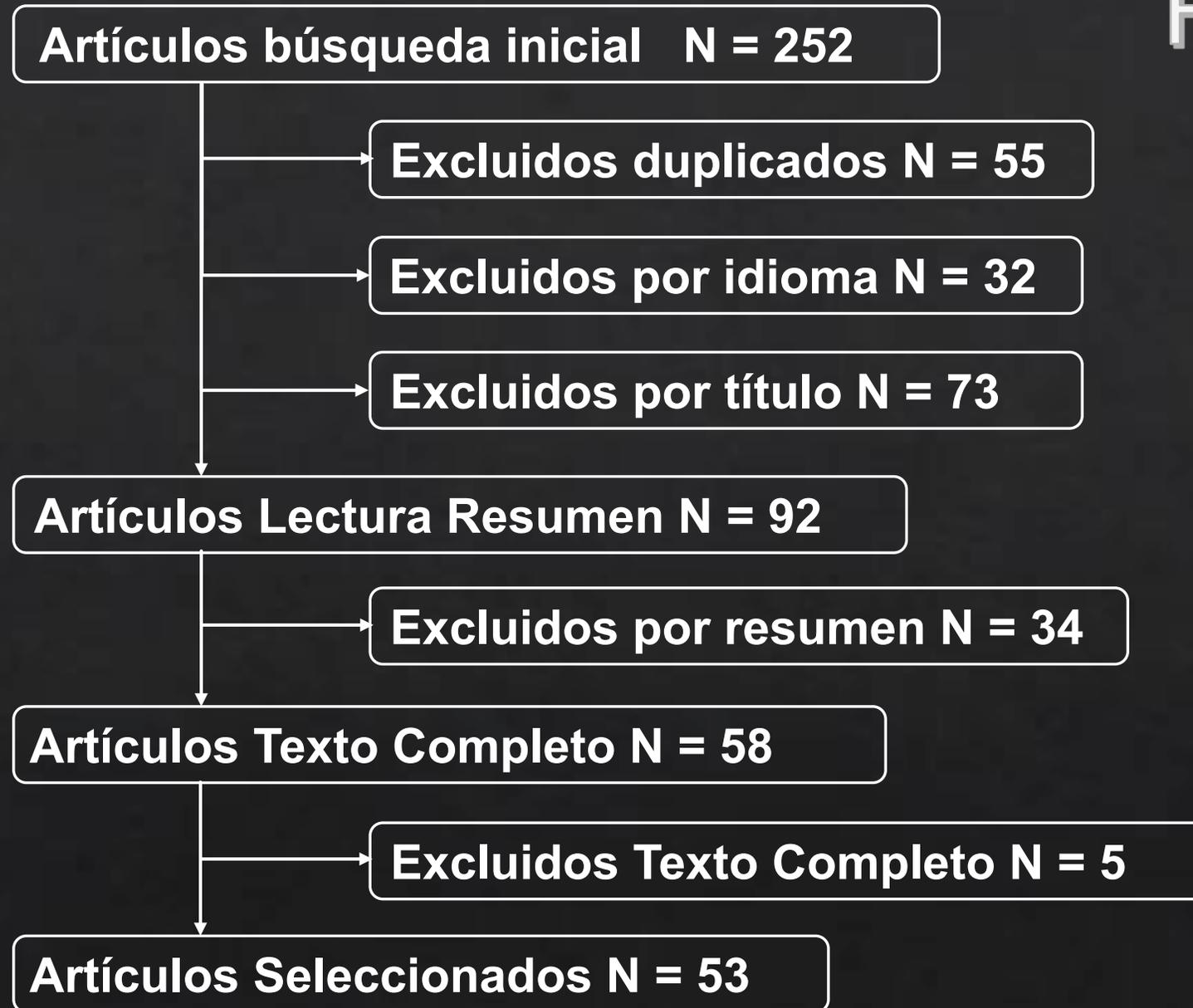
Inglés

Francés

Castellano

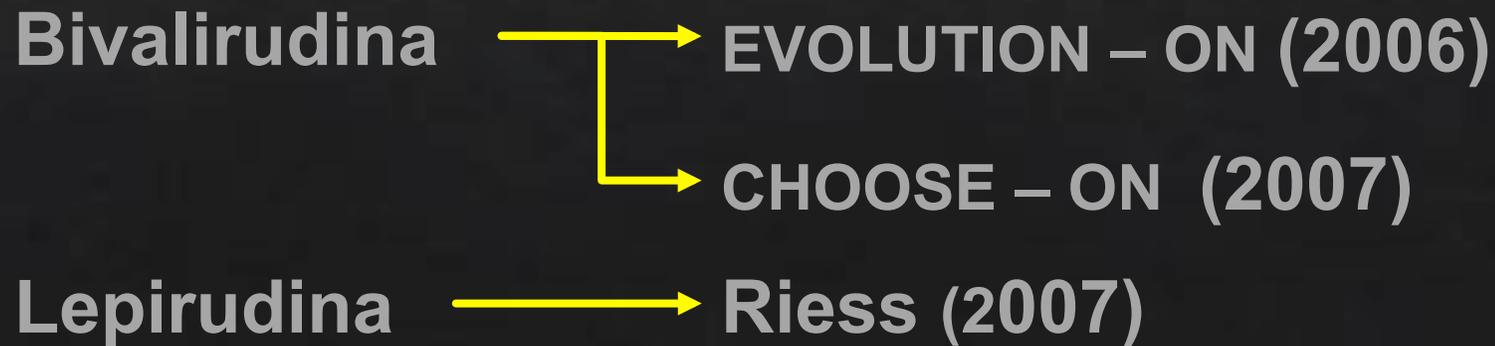
√ **De la revisión de los documentos, se obtuvieron nuevas referencias bibliográficas**

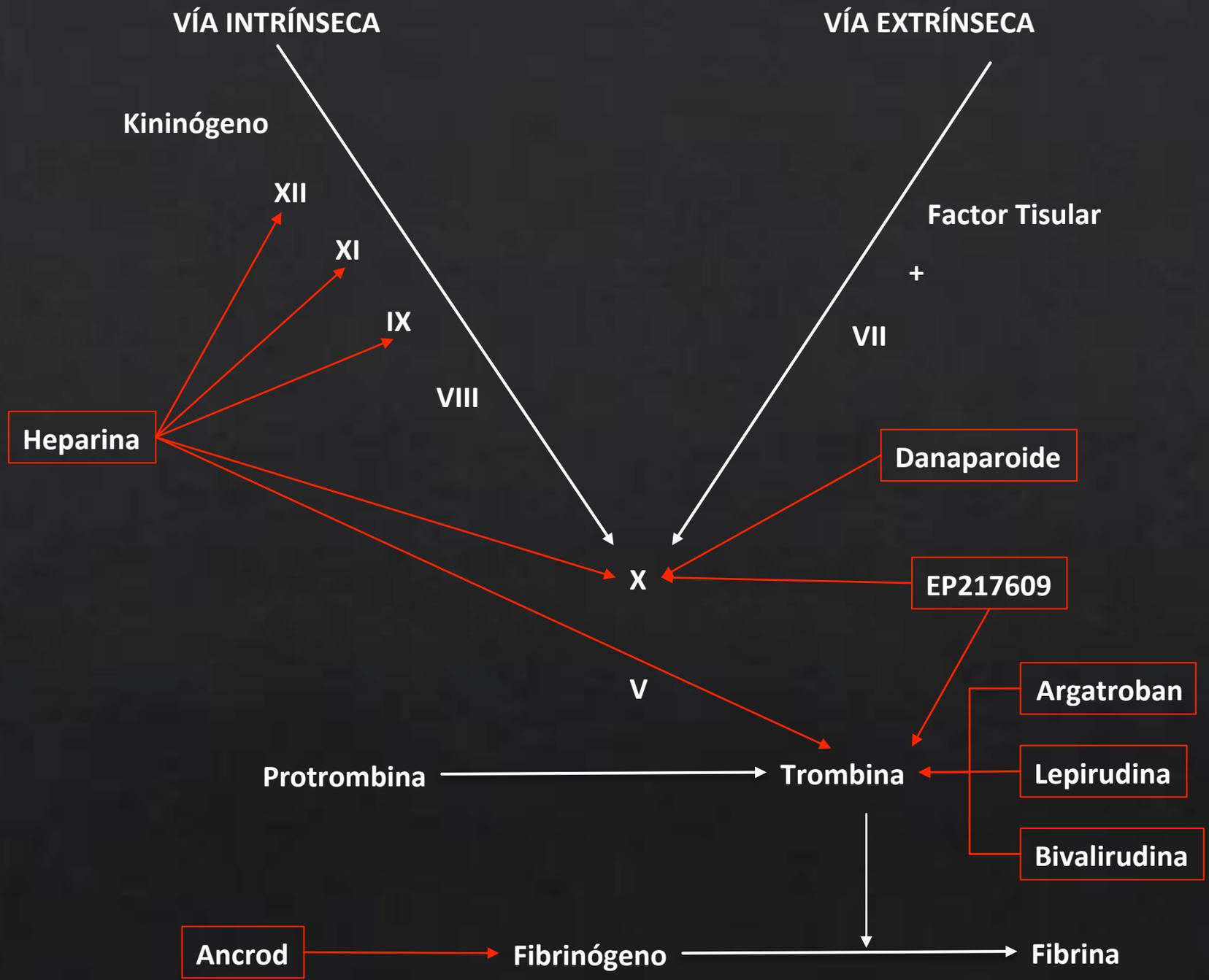
Resultados



Resultados

- ✓ Se seleccionaron **53** documentos para su análisis
- ✓ Se encontraron **16** artículos de revisión
- ✓ Una gran mayoría: **Casos Cínicos y Series de Casos (cortas)**
- ✓ Solo **3** Ensayos clínicos:





Danaparoiide Sódico

- ✓ **Es un heparinoide**
- ✓ **Es un inhibidor del Factor Xa**
- ✓ **Semi vida: alrededor de 19 horas**
- ✓ **Eliminación por vía renal**
- ✓ **Reactividad cruzada con Ac TIH**
- ✓ **Monitorización: Tasa plasmática de la actividad anti Xa**
- ✓ **No existe un protocolo definido**

Danaparoiide Sódico

- ✓ **Casos clínicos + 1 serie de 6 casos**
- ✓ **La mayor serie de casos 53 pacientes (Magnani 1997)**
 - **Anticoagulación inadecuada: Coágulos en circuito y campo quirúrgico**
 - **Sangrado post excesivo y mayor consumo Hemoderivados**

Danaparoiide Sódico

Presenta importantes limitaciones

- Semivida muy larga
- Monitorización compleja
- No relación lineal entre dosis y efecto anticoagulante
- Reactividad cruzada con Ac TIH
- No en pacientes con IR
- No tiene antídoto

!!! NO ES RECOMENDABLE SU USO EN CEC !!!

- ✓ **Es un anticoagulante sintético**
- ✓ **Es un inhibidor indirecto del Xa + IDT**
- ✓ **Vía parenteral: Efecto en 5' y dura 72 horas**
- ✓ **Eliminación por vía renal**
- ✓ **Buena relación Dosis/Respuesta**
- ✓ **Monitorización: TCA, TCE, TP, TPTA, TT**
- ✓ **No Reactividad cruzada con Ac TIH**
- ✓ **Tiene antídoto: Avidin**

Un único estudio en fase 1 publicado en un Congreso (2010)

En 2011 el Laboratorio ENDOTIS inició el ensayo NOVEL 1

✓ **EC con 36 pacientes en Cirugía Cardíaca con CEC**

✓ **Objetivo ambicioso → Sustituir a la Heparina**

✓ **En 2012 se conoció que el estudio fue suspendido, pero no se saben, ni se han comunicado los resultados**

!!! NO SE PUEDE RECOMENDAR SU USO EN CEC !!!

!!! NO ESTÁ COMERCIALIZADO !!!

Inhibidores Directos de la Trombina



Argatroban



Trombina

Bivalirudina



Para el control de la anticoagulación en los IDT se desarrolló el Tiempo de Coagulación de Ecarina (TCE),



Lepirudina

Argatroban

- ✓ **Es un IDT univalente**
- ✓ **Es una molécula sintética derivada de la L-Arginina**
- ✓ **Semi vida: alrededor de 45'**
- ✓ **Metabolización vía hepática**
 - ✓ **30' para iniciar efecto y entre 1-3 horas para CEC**
 - ✓ **Monitorización: No se ha consensuado**
 - ✓ **No existe un protocolo definido**

✓ **Solo hay publicados Casos Clínicos**

✓ **Problemas detectados:**

- **Cambio de Oxigenador por coágulos**
- **Sangrado postoperatorio excesivo con reintervención**
- **Consumo elevado de Hemoderivados**
- **Alargamiento TCA varias horas tras cese de infusión**
- **Exitus por sangrado incontrolable**

Presenta importantes limitaciones

- No se ha comprobado la monitorización adecuada
- El TCA ha demostrado no ser útil a dosis altas
- Sí en pacientes con IR, pero no en disfunción hepática
- No se ha podido definir un protocolo
- Poco práctico por el retraso en producir efecto
- No tiene antídoto

!!! ESTA DESACONSEJADO SU USO EN CEC !!!

Lepirudina

- ✓ **Es un IDT bivalente irreversible**
- ✓ **Es un polipéptido tipo hirudina recombinante**
- ✓ **Semi vida: 80'**
- ✓ **Eliminación por vía renal**
- ✓ **Presentan Inmunogenicidad**
- ✓ **Monitorización con TCE**
- ✓ **Nivel de Lepirudina: Entre 3'5 - 5 µg/ml**

Lepirudina

- ✓ **EC de 20 pacientes Lepirudina vs Heparina (Riess, 2007)**
 - Mayor sangrado postoperatorio con Lepirudina
 1046 ± 299 vs 678 ± 216 ($p=0,007$)
 - También 2 días más de estancia hospitalaria
 - Recomiendan solo cuando no se pueda usar Heparina
- ✓ **Serie de casos de 57 pacientes (Koster, 2000)**
 - Sangrado menor que en el EC anterior
 - Mayor sangrado en IR previa o desarrollada post CEC
 - 4 pacientes con IR → 100% reintervención por Sangrado

Características:

- Uso contraindicado en IR
- Se pueden desarrollar Ac anti hirudina
- Evitar reexposiciones – Shock anafiláctico
- Hay definido rango terapéutico, control con TCE
- No tiene antídoto

!!! ES UNA ALTERNATIVA PARA EL USO EN CEC !!!

Bivalirudina

- ✓ **Es un IDT bivalente reversible**
- ✓ **Es un oligopéptido análogo a la hirudina**
- ✓ **Efecto inmediato y Semi vida: 25'**
- ✓ **Eliminación: Proteasas Plasmáticas 80% - Riñón 20%**
- ✓ **No Presentan Inmunogenicidad**
- ✓ **Relación lineal Dosis / Respuesta: TCE**
- ✓ **Protocolo definido**

√ EVOLUTION – ON, 150 pacientes (Dyke, 2006)

- Bivalirudina (98 pac) vs Heparina (52 pac)
- No diferencias en morbi-mortalidad
- Únicamente diferencias en el sangrado a las 2 horas

√ CHOOSE – ON, 49 pacientes (Koster, 2007)

- Sangrado menor que en el EC anterior
- No hubo diferencias en los pacientes con IR moderada
- La consideran una alternativa fiable y segura

Características:

- Prácticamente no produce inmunogenicidad
- Si se ha utilizado previamente Lepirudina, **Atención !!!**
- Es la alternativa más y mejor estudiada
- No tiene antídoto

!!! ES UNA ALTERNATIVA PARA EL USO EN CEC !!!

MOLÉCULA	ACTIVIDAD	SEMIVIDA	VIA ELIM.	PROTOCOLO	MONITORIZACION	ANTIDOTO
HEPARINA NA	Inh Xa y IIa	45-60'	SRE + HÍGADO	SI	TCA	PROTAMINA
DANAPAROIDE	Inh Xa	19 h	RENAL	NO	Anti Xa	NO
ARGATROBAN	IDT	45'	HEPÁTICA	NO	N/D (TCA?)	NO
LEPIRUDINA	IDT	80'	RENAL	SI	TCE /TCA	NO
BIVALIRUDINA	IDT	25'	PROTEASAS 80%	SI	TCE/TCA	NO
EP217609	Inh Ind Xa + IDT	20 h	RENAL	NO	TCE, TP, TCA, TTPA	AVIDIN

**Treatment and Prevention of
Heparin-Induced Thrombocytopenia**

2012

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Lori-Ann Linkins, MD; Antonio L. Dans, MD; COL Lisa K. Moores, MC, USA, FCCP;
Robert Bona, MD; Bruce L. Davidson, MD, MPH, FCCP; Sam Schulman, MD, PhD;
and Mark Crowther, MD

Historia de TIH

AC (+)

AC (-)

¿ Se puede posponer
la Cirugía con CEC ?

Se puede usar
heparina durante la
CEC, pero no antes
ni después

NO

SI

Usar Bivalirudina en CEC y
otras alternativas en el
postoperatorio

Posponer Cirugía
hasta que se
negativizen los AC

Recomendaciones

- ✓ **Equipo Multidisciplinar**
- ✓ **Diseño previo del protocolo para el proceso**
 - Muchos profesionales
 - Emergencia
 - Desconocimiento del tema
- ✓ **Anticoagulación para todo el ingreso**
- ✓ **Sistema de control de la anticoagulación**



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

Recomendaciones

✓ PERFUSIÓN:

- Elección de Material: Atención a recubrimientos
- Sistema CEC: Abierto - cerrado
- Recuperador:
 - Uso obligatorio
 - Citrato sódico
- Cardioplejia: Cristaloide - Hemática → Admón c/15'
- Decisión sobre la sangre del circuito tras la salida de CEC



Recomendaciones

✓ PERFUSIÓN:

- Aspiración continua en el campo quirúrgico
- No dejar sangre estancada en el circuito:
 - Recirculaciones
 - Filtros
 - Toma de muestras
- Si exceso de volumen a bolsas con citrato sódico
- Uso de hemoconcentrador??:
 - Membrana de 65.000 daltons
 - No usar durante CEC
 - Hacer MUF con balance cero \pm 20-30'



Recomendaciones

✓ PERFUSIÓN:

- Dos perfusionistas
- Creación de una lista de verificación pre CEC específica
- Introducir registros específicos en la hoja de perfusión

El perfusionista, dentro del equipo, es el profesional que más cambios tiene que introducir en su práctica habitual para el uso de la bivalirudina. Buscando la seguridad del paciente, debe minimizar el riesgo de posibles complicaciones

Conclusión

Sin existir el anticoagulante ideal para la CEC, tras analizar las alternativas actuales a la Heparina y teniendo en cuenta las recomendaciones anteriores, podemos sugerir como fármaco de primera elección a la **BIVALIRUDINA**

¡Gracias!

