

Uso de la Bivalirudina durante la circulación extracorpórea en paciente con Trombocitopenia inducida por heparina post-COVID-19.

Use of Bivalirudin during Cardiopulmonary Bypass in a patient with post-COVID-19 heparin-induced thrombocytopenia.

RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: La trombocitopenia inducida por heparina es un proceso que aumenta el riesgo de trombosis en los pacientes por activación de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 y la heparina, suponiendo un riesgo añadido, el haber padecido la Enfermedad de COVID-19 por su alteración sobre la coagulación, provocando un estado de hipercoagulabilidad.

Descripción del caso: Varón de 57 años, intervenido en 2011 de cirugía de revascularización coronaria por infarto de miocardio que cursó con trombo apical. En diciembre de 2020 presentó neumonía bilateral por COVID-19 con tromboembolismo pulmonar periférico. En enero de 2021 ingresa en la unidad de Cirugía Vascular por isquemia arterial en miembro inferior izquierdo tratado quirúrgicamente con trombectomía femoral y poplítea. En la realización de un TAC, se objetiva trombo en VI de gran tamaño y móvil siendo diagnosticado también de trombocitopenia inducida por heparina. Se realizó cirugía con circulación extracorpórea para la extracción de este. Para la anticoagulación se usó bivalirudina. La intervención se llevó a cabo sin complicaciones.

Discusión: Ante un paciente con una trombocitopenia inducida por heparina con el problema añadido de una COVID-19 reciente, la bivalirudina ha demostrado ser una alternativa adecuada para la anticoagulación en circulación extracorpórea.

Palabras clave: heparina, bivalirudina, cirugía cardíaca, trombocitopenia inducida por heparina, circulación extracorpórea.

Introduction: Heparin-induced thrombocytopenia is a process that increases the risk of thrombosis in patients due to the activation of antibodies against platelet factor 4 and heparin, assuming an added risk, having suffered from COVID-19 disease due to its alteration on coagulation, causing a state of hypercoagulability.

Case: A 57-year-old man who underwent coronary revascularization surgery in 2011 for myocardial infarction that presented with an apical thrombus. In December 2020, he presented with bilateral COVID-19 pneumonia with peripheral pulmonary embolism. In January 2021, he was admitted to the Vascular Surgery unit for arterial ischemia in the lower left limb, treated surgically with femoral and popliteal thrombectomy. In CT, a large and mobile LV thrombus was observed, and it was also diagnosed with heparin-induced thrombocytopenia. Extracorporeal circulation surgery was performed to remove it. Bivalirudin was used for anticoagulation. The intervention was carried out without complications.

Discussion: In a patient with heparin-induced thrombocytopenia with the added problem of a recent COVID-19, bivalirudin has proven to be a suitable alternative for anticoagulation in extracorporeal circulation.

Keywords: heparin, bivalirudin, cardiac surgery, heparin-induced thrombocytopenia, extracorporeal circulation.



Sonia Inmaculada Jiménez Luque
Perfusionista
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Benjamín Vázquez Alarcón
Perfusionista
Hospital Quirón Albacete, Albacete

María Isabel García Vega
Anestesióloga
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Ana Isabel Iniesta Lázaro
Perfusionista
Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Sonia Inmaculada Jiménez Luque
sonia.jluque@fjd.es

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
Avenida Reyes Católicos s/n, 28040, Madrid.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: septiembre 2021

<https://doi.org/10.36579/rep.2021.71.2>

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una reacción protrombótica moderada por la activación de anticuerpos antiplaquetarios, habitualmente IgG, contra el factor plaquetario 4 y la heparina en pacientes tratados con esta medicación. Esta reacción activa consecuentemente a las plaquetas y estos anticuerpos estimulan el aumento de trombina, siendo éste factor uno de los causantes de complicaciones clínicas, como la trombosis venosa o arterial, que afecta a un 16,3% de los pacientes con TIH¹.

El síntoma principal es la trombocitopenia aguda con una disminución en el recuento plaquetario del 50% con respecto a valores basales. También interactúan con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial, favoreciendo la trombosis². La incidencia de TIH se estima entre <0,1% y el 7% dependiendo del tiempo de administración de la heparina.

La COVID-19 genera un estado de hipercoagulabilidad por el aumento de niveles de fibrinógeno y dímero D (aunque aún no está claro el corte para el diagnóstico de estas enfermedades). Es una fase procoagulante y antifibrinolítica. En algunos trabajos se describen alteraciones de la coagulación y complicaciones trombóticas arteriales y venosas, sobre todo en aquellos ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)³. Dicha infección desarrolla una respuesta inflamatoria e inmunitaria que estimula la liberación de mediadores inflamatorios, como las citoquinas, que interactúan con las plaquetas y otras proteínas que influyen en la coagulación, favoreciendo la trombogénesis.

La incidencia de TIH observada en pacientes con COVID-19 en tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular es elevada (6,9%)⁴ pero de moderada intensidad, por lo que se debe de suspender el tratamiento con heparina y continuarlo con un fármaco anticoagulante alternativo como la bivalirudina⁵. La bivalirudina es un fármaco anticoagulante que inhibe directamente la trombina, la cual tiene un papel muy importante en los fenómenos trombóticos. Este fármaco no tiene antagonista como ocurre con la heparina y la protamina, así que hay que esperar que se vaya metabolizando y la trombina recupere su función. La bivalirudina alarga los tiempos de trombina, protrombina y tromboplastina parcial activada, no induciendo respuesta plaquetaria por lo que está indicada en su uso en procesos con pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, como es nuestro caso.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 57 años, de 77 kg de peso y 180 cm de altura. Los antecedentes que presentaba eran hipertensión arte-

rial, exfumador, no alergias conocidas, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) del 50%, infarto de miocardio apical en 2011 que cursó con trombo apical. Se realizó cirugía coronaria con injerto de arteria mamaria izquierda hacia arteria coronaria descendente anterior. Se le realiza Resonancia Magnética (RM) cardíaca en 2019 presentando ventrículo izquierdo (VI) con disquinesia apical. Se observa trombo mural no móvil de 4mm, compatible con trombo crónico. En diciembre de 2020 presentó neumonía bilateral por COVID-19 con tromboembolismo pulmonar periférico siendo tratado en UCI con gafas nasales de alto flujo (GNAF) y bemparina sódica. Presentaba el siguiente tratamiento: Sintrom para INR 2-3, Bisoprolol 5 mg (1-0-0), Candesartan 4 mg (1-0-0), Atorvastatina 40 mg (0-0-1).

En enero de 2021, ingresa en la unidad de Cirugía Vascular por isquemia arterial en miembro inferior izquierdo tratada quirúrgicamente con trombectomía femoral y poplítea. En la realización de un TAC, se objetiva trombo en VI de gran tamaño y móvil de dimensiones 15x24 mm, además de contar en su analítica con 70.000 plaquetas confirmado con la determinación del anticuerpo anti FP4.

Se cambió el manejo anticoagulante de bemparina a fondaparinux, y dabigatán. Se realizó ecocardiografía transesofágica, visualizándose ambos ventrículos y la aurícula izquierda de tamaño normal, confirmándose la presencia de un trombo en VI (figura 1).

Una vez estabilizado el paciente, se habló con Hematología y Cirugía Cardíaca para la indicación de la extracción del trombo de VI. Una vez indicada y comunicada la cirugía cardíaca, nuestros procedimientos se dividieron en prequirúrgicos e intraquirúrgicos.

Desde la Unidad de Perfusión se realizó una revisión completa de la historia del paciente. La superficie corporal era de 1,96 m², por lo que el flujo de bomba se calculó a 4,3-4,7 lpm para IC 2,2-2,4 l/min/m².

Para la realización de esta cirugía, estuvieron dos perfusionistas en el quirófano, uno de ellos con experiencia en casos de TIH y uso de bivalirudina.

La bomba extracorpórea fue Maquet HL-20, sistema de cardioplegia CSC-14 de Livanova. En el caso de tener que usar asistencias cardiopulmonares tipo ECMO, se confirmó su recubrimiento bioline libre de heparina.

Se eligió oxigenador Maquet Quadrox-i, con reservorio de Terumo FX-15 con recubrimiento X-Coating libre de heparina (figura 2), como puente previo al reservorio del Quadrox, con la idea de una mejor visualización de los posibles coágulos y evitar su paso al oxigenador. Al igual que el oxigenador, las tubuladuras de CEC tenían recubrimiento biocompatible Softline, basado en glicerol-polietilenglicol-rizoleato.

Se decidió uso de recuperador de sangre pero se cambió el anticoagulante habitual, la heparina, por citrato dextrosa

fosfato (ACD-A).

Para el control de la anticoagulación, se decidió el uso del Tiempo de Coagulación Activada (ACT) y se usaron dos equipos de Hemochron Junior Signature + para la realización de dos mediciones simultáneas, con la idea de aportar mayor seguridad al procedimiento.

Para el procedimiento intraquirúrgico, se realizó la monitorización habitual en Cirugía Cardíaca, control de ecocardiograma transesofágico, monitorización renal con sondaje vesical con sensor de temperatura vesical.

Se unió el cardiotomo FX-15 al Quadrox-i mediante un tubo de 3/8"-3/8", conexión de 3/8"-1/4" y tubo de 1/4" hacia aspiradores del reservorio Quadrox.

Se realizó el cebado de nuestro oxigenador y el del cardiotomo de seguridad.

Se colocó un clamp adicional en la salida del reservorio de Terumo FX-15 para añadir sangre de un reservorio a otro una vez aspirada.

Se cebó con 50 mg de bivalirudina. Se usó el Protocolo del Hospital de la Ribera⁶, (Alicia, Valencia), puesto que el perfusionista con más experiencia en este caso había colaborado en su realización.

Se evitó el uso de hemoconcentrador por la poca evidencia científica al respecto.

Se realizó canulación venosa bicava con cánula Medtronic 24F acodada y 32F y canulación arterial con Medtronic 20F. Se colocó la aguja de cardioplegia vía anterógrada indirecta por la raíz aórtica.

Se monitorizó presiones pre y post membrana como signo de alarma para posible trombosis del circuito. Se usó cardioplegia tipo hemática Cardi-Braun, cada 20 minutos, realizando la inducción con la solución alta en potasio y el mantenimiento según niveles de potasio en analítica.

Se realizó una circulación extracorpórea (CEC) habitual en lo que se refiere a la técnica de perfusión, con la excepción de abrir las líneas de recirculación cada 10 minutos para evitar la posibilidad de coagulación y obstrucción.

El protocolo de administración de bivalirudina (figura 3) fue el siguiente. Se administraron 120 mg de bivalirudina (1,5 mg/kg) en bolo, aproximadamente 40 minutos post-esternotomía, teniendo en cuenta que era una reintervención, antes de la canulación y entrada en CEC. Cargamos perfusión continua (PC) de 250 mg de bivalirudina en 250 ml para concentración 1:1. Tras el bolo, se inicia perfusión de bivalirudina a 193 ml/h (2,5 mg/kg/h). Los ACT y las administraciones extras de bolos de bivalirudina durante la cirugía estuvieron en un rango de seguridad (tabla 1).

La duración total de la CEC fue de 80 minutos y el tiempo de isquemia de 62 minutos, donde se realizó la extracción del trombo (figura 4) con 3 dosis de cardioplegia, todas ellas por vía anterógrada. Se manejó una temperatura de 35,5°C y recalentamiento hasta 36,6°C. El paciente precisó un concentrado de hematíes durante la CEC por presentar

una hemoglobina de 8,2 gr/dL como incidencia reseñable.

Como se indica en la tabla 1, la gran mayoría de los ACT se mantuvieron por encima de 400 sg. No se visualizó ningún trombo en el cardiotomo de seguridad. El balance hídrico fue de +585 ml, siendo 1925 ml de entradas (cebado, cardioplejia y otros) y 1340 ml de salidas (diuresis pre CEC 280 ml, diuresis post CEC 1060 ml con la administración en CEC de 10 mg de Furosemida). Una vez fuera de CEC, se administraron 1 pool de plaquetas, 2 bolsas de plasma fresco y 1 concentrado de hematíes.

Se dejó el circuito recirculando con una perfusión continua de bivalirudina a 50 ml/h y 50 mg más en bolo. Se suspendió la PC de bivalirudina una vez acabada la CEC, se hicieron controles en el quirófano (tabla 2) y posteriormente se llevó la máquina de Hemochron a la UCI para el posterior control de ACT.

Evolución en UCI

Una vez normalizado el ACT, se presentó como complicación un ascenso del segmento ST en cara inferior y descenso en precordiales derechas, sugerente de infarto de miocardio inferoposterior.

Se realiza la misma tarde de la cirugía un cateterismo coronario de urgencia objetivando permeabilidad de injerto de AMI, arteria coronaria circunfleja sin lesiones y arteria coronaria derecha proximal con un 40% de oclusión. En el ecocardiograma se visualizó posible trombo apical de 1,8x1,5 cm que descartaron por artefacto de falsa imagen.

Se anticoaguló al paciente con Argatroban 2 µg/kg/h en perfusión continua, monitorizando con tiempo de tromboplastina parcial activada. Se pudo extubar de forma estable y actualmente está en seguimiento por Hematología.

DISCUSIÓN

El uso de la bivalirudina en nuestro caso fue positivo ya que mantuvimos los niveles de anticoagulación en CEC totalmente en rango de seguridad y el paciente no presentó complicaciones hemorrágicas aunque sí la comentada anteriormente.

Las limitaciones que se presentaron en nuestro caso fue la escasez de casos realizados por parte del equipo que conllevó a un importante estudio prequirúrgico sobre la materia, además de que son casos en los que no hay la suficiente muestra para continuar con la curva de aprendizaje.

El abordaje de este caso ha de ser desde un punto de vista totalmente multidisciplinar en el que participen los diferentes servicios y equipos como Cirugía Cardíaca, Perfusion, Anestesia, Hematología, Farmacia, etc. con el fin de que se pueda llevar a cabo un protocolo de trabajo para

dicha situación y futuras ocasiones.

La necesidad de intervención de nuestro caso era de carácter urgente por la clínica que presentaba el paciente, por lo que el trabajo exhaustivo fue fundamental para llevarla a cabo con seguridad.

Reuniendo toda la información de cara a nuestra función como perfusionistas, fue esencial la elección de nuestro material, conocer sus componentes, conocer la farmacocinética y farmacodinámica de la bivalirudina, dominar la intervención que se va a realizar, desarrollar un planteamiento con los diferentes servicios que intervienen y replantear nuevos protocolos de actuación sobre la anticoagulación en dichos casos.

Debido a los recursos de los cuales disponíamos en nuestro centro hospitalario y dado que la mayor experiencia que tenía el equipo era con la administración de bivalirudina, se decidió el uso de dicha medicación. Santos y cols. recomiendan la revisión en su uso⁷.

El manejo de la bivalirudina tras la previa lectura y comprensión de varios protocolos, es sencillo gracias a la compatible medición de ACT para la seguridad del paciente y del equipo. A altas dosis y por la escasa disponibilidad que hay en el mercado de controles diferentes a este, decidimos su uso para el manejo de la anticoagulación.

Aún así, se necesita una mayor experiencia y evidencia con el uso de este fármaco para la instauración de protocolos seguros durante la CEC.

con enfermedad por coronavirus 2019. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(9):409-413.

5. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Arch Bronconeumol*. 2021;57 Suppl 1:55-64. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.033.
6. Vázquez B, García M, Luna D, Viñals B, Villamar R, Bonanad S, et al. Anticoagulación con Bivalirudina para circulación extracorpórea en paciente con Trombocitopenia inducida por Heparina. *Rev Esp Perfus*. 2006;(41):16-21
7. Santos JC, Santos MC, Elias A. ¿Es la bivalirudina la alternativa actual a la anticoagulación con heparina en circulación extracorpórea? Revisión sistemática. *Rev Esp Perfus*. 2016;(61):15-24.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan conflicto de intereses

IDENTIFICACIÓN ORCID

Sonia Inmaculada Jiménez Luque  <https://orcid.org/0000-0001-9166-8046>

BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez D, Rafael M, Marques de Sousa M. Heparin-induced thrombocytopenia: When low platelets can cause thrombosis. *Med Clin Pract*. 2019;2(6):112-114.
2. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang IK. Trombocitopenia inducida por heparina. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Oct;60(10):1071-82.
3. Gasol-Boncompa M, Gracia-García B, Pastó-Cardona L, Jódar-Masanes R. Bivalirudina en Trombocitopenia inducida por heparina. *Farm Hosp*. 2009;33(5):285-6.
4. Lozano R, Franco ME. Incidencia de TIH en pacientes

Figura 1. Imagen de Ecocardiografía



Figura 2. Reservorio de seguridad



Figura 3. Protocolo de Dosificación de Bivalirudina

50 mg bivalirudina en cebado CEC
 Bolo 1,5 mg/kg
 Perfusión Continua 2,5 mg/kg/h
 Aumento de PC si precisa +0,25 mg/kg/h
 Bolo si precisa 0,25 mg/kg

Figura 4. Trombo extraído



Caso clínico

Tabla I. ACT y Presiones durante la intervención

	ACT 1 (s)	ACT 2 (s)	Bivalirudina	Presión PRE (mmHg)	Presión POST (mmHg)	Flujo CEC (lpm)
Basal	113					
Bolo						
4'	379	389	Inicio PC			
16'	372	380	PC: 213 ml/h			
CEC						
2'	410	401		152	128	4.24
6'	405	392	PC: 233 ml/h 4.28	141	120	4.28
+ 20 mg	426	439		151	131	4.75
21'	442	431		151	133	4.76
34'	442	419		165	139	4.83
50'	428	424		137	125	4.35
63'	428	424		137	125	4.35

ACT: Tiempo de Coagulación Activado; PC: Perfusión continua; CEC: circulación extracorpórea

Tabla II. ACT post-CEC

	10'	36'	60'	90'	120'	180'
ACT 1	402"	294"	267"	230"	220"	220"
ACT 2	396"	306"				

ACT: tiempo de coagulación activada
CEC: circulación extracorpórea