

Terapia anticoagulante en la circulación extracorpórea

Ma. del Carmen Lespron Robles,* Fco. Javier Molina Méndez**

Resumen

La cirugía cardíaca es un área en la que la monitorización de la coagulación es de gran importancia. Los procedimientos bajo Circulación Extracorpórea (CEC), no pueden ser llevados a cabo sin un método efectivo para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo. A principios del siglo XX, se descubrieron las propiedades anticoagulantes de la heparina; hoy sigue siendo el anticoagulante más usado durante CEC. Los efectos de la heparina se revierten con protamina; sin embargo existen varios agentes farmacológicos anticoagulantes y también técnicas para revertirlos. La CEC induce a una "respuesta inflamatoria" durante el contacto de la sangre y elementos celulares con el circuito extracorpóreo. Esta interacción de sistemas lleva a una coagulopatía caracterizada por coagulación microvascular, disfunción plaquetaria y fibrinólisis. La necesidad de monitorear la Anticoagulación durante y después de la cirugía es la razón por la cual la cirugía cardíaca ha tenido un buen desarrollo en la evaluación y utilización de métodos para poder saber cómo está la hemostasis. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es una complicación seria, mediada por el sistema inmune, inducida por el uso de heparina y que frecuentemente termina con eventos tromboembólicos devastadores. Otras alternativas de Anticoagulación deberán iniciarse inmediatamente (argatroban, lepirudina y danaparoid). La lepirudina y bivalirudina han sido utilizadas en cirugía cardíaca con CEC.

Palabras clave: Cirugía cardíaca. Circulación extracorpórea. Anticoagulantes.
Key words: Cardiac surgery. Cardiopulmonary bypass. Anticoagulants.

El desarrollo de un efectivo y reversible método de prevenir la coagulación de la sangre en Circulación Extracorpórea (CEC) fue uno de los motivos por los que tuvo

Summary

ANTICOAGULANT THERAPY AND
CARDIOPULMONARY BYPASS

Cardiac surgery is an area in which coagulation monitoring has vital applications. Cardiopulmonary bypass (CPB) procedures could not be performed without an effective method of preventing blood from clotting in the extracorporeal circuit. In the early part of the twentieth century, heparin was discovered to have anticoagulant properties; it remains the anticoagulant most commonly used during CPB. Reversal of heparin effect is most frequently performed using protamine; however a number of different pharmacologic agents and reversal techniques can be utilized. CPB itself induces a "whole body inflammatory response" due to contact of blood and cellular elements with the extracorporeal circuit. This complex interplay of systems induces a coagulopathy characterized by microvascular coagulation, platelet dysfunction, and enhanced fibrinolysis. The need to monitor anticoagulation during and after surgery is the reason that the cardiac surgical arena has evolved into a major site for the evaluation and utilization of hemostasis monitor. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a serious, immune system-mediated complication of heparin therapy often resulting in devastating thromboembolic outcomes. Alternative anticoagulation must be initiated immediately (argatroban, lepirudin and danaparoid). Lepirudin and bivalirudin has been used for on-pump cardiopulmonary bypass surgery.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S4, 185-193)

éxito la primera cirugía bajo CEC en Philadelphia en 1953.¹ La heparina fue descubierta accidentalmente en 1916 por Jay McLean, él estudió un extracto que retardó la coagulación

* Médico adscrito al Departamento de Anestesiología Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México.
** Jefe de Servicio del Departamento de Anestesiología Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México.

Correspondencia: Dra. Ma. del Carmen Lespron Robles. Dpto. de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Colonia Sección XVI. Tlalpan 14080, México D.F.).

de la sangre. En el corazón lo llamó *cuorin* y en el hígado *heparofosfárido*, posteriormente se llamó *heparina*.^{2,3} Hasta 1959 Mc Lean publicó la preparación y el desarrollo en los primeros casos clínicos.⁴ Chargaff y Olson⁵ descubrieron en 1937 que el péptido protamina neutralizó dramáticamente el efecto anticoagulante de la heparina, esto fue lo que hizo posible la primera operación en un paciente bajo CEC, y hasta hoy la heparina sigue siendo el anticoagulante más frecuentemente usado durante CEC, así como la protamina para revertirla, sin embargo hay otros agentes farmacológicos que pueden ser utilizados.

En los primeros días de la cirugía cardíaca bajo CEC, de rutina eran transfundidas varias unidades de sangre en cada operación, ya en los años 90, esta transfusión fue mínima y en los casos de cirugía cardíaca primaria ya no son transfundidos estos pacientes. Esto es el resultado de cambios en el manejo perioperatorio como es:

- Conservación de sangre autóloga
- La aceptación de bajos valores de hematocrito
- Mejoramiento de las técnicas anestésicas y quirúrgicas
- El uso de biomateriales más compatibles en el circuito extracorpóreo.

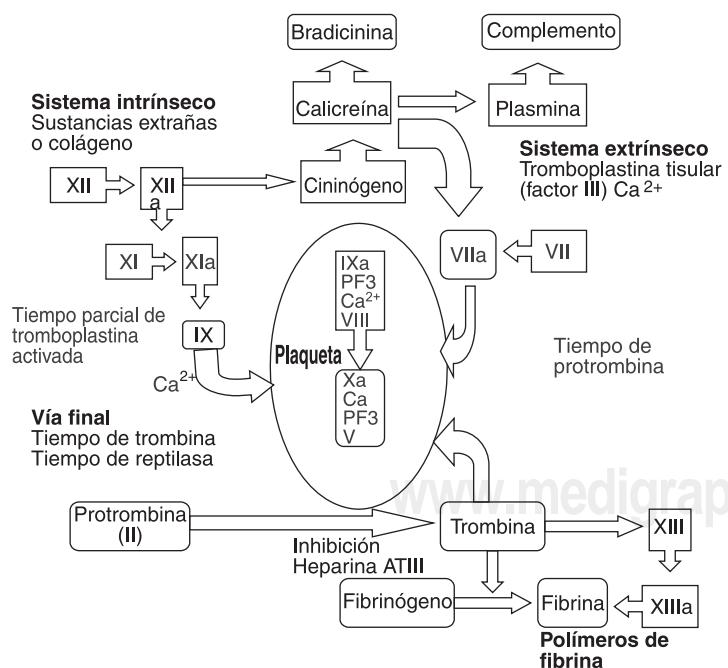


Fig 1. Cascada de la coagulación.

A pesar de estos avances, entre el 10% y 20% de estos pacientes sangran excesivamente, quienes requieren de múltiples transfusiones tanto en la sala de operaciones como en el postoperatorio. Aproximadamente 5% o más de estos pacientes serán reexplorados por sangrado y de éstos, en cerca de la mitad de los casos será identificado el sitio de sangrado y en los otros el sangrado será atribuido a defectos hemostáticos adquiridos durante la cirugía.^{6,7} Estas complicaciones pueden llevarnos a serias consecuencias, incluidas las reoperaciones, cierre tardío del tórax, aumento en el riesgo de mediastinitis y otras infecciones.

La CEC por sí misma induce a una “respuesta inflamatoria sistémica” durante el contacto de la sangre y elementos celulares con el circuito extracorpóreo.⁸ Las alteraciones resultantes incluyen la activación leucocitaria, liberación de mediadores de la inflamación, formación de radicales libres, activación del sistema de complemento, liberación de calicreína, activación plaquetaria y estimulación de la cascada de la coagulación y fibrinolítica (Fig. 1). Esta compleja acción de los diferentes sistemas induce a una coagulopatía, caracterizada por coagulación microvascular, disfunción plaquetaria y fibrinólisis aumentada.

Entre los trastornos hemostáticos que suceden durante la cirugía cardíaca, encontramos la coagulopatía post CEC, que en ocasiones se presenta, aun cuando se haya revertido la acción de la heparina con protamina.

Hemostasis

Hemostasis es la respuesta normal del cuerpo al daño vascular e incluye una compleja acción recíproca de sistemas dentro del cuerpo que ayudan a sellar el defecto endovascular y así evitar la exanguinación. Los tres mayores componentes de la hemostasis son el endotelio vascular, las plaquetas, las cuales constituyen la hemostasis primaria y la cascada de la coagulación secundaria.

El efecto de exposición de la sangre a materiales extraños del circuito extracorpóreo es la primera causa de anormalidades en la hemostasis plaquetaria. Otros factores asociados que también contribuyen son la hemodilución, la hipotermia, la respuesta endocrina al estrés, cirugía muy extensa y algunas drogas administradas durante la cirugía.

La activación de la coagulación, fibrinólisis, el consumo de plaquetas y labilidad de los factores de la coagulación pueden ocurrir aun con la anticoagulación adecuada de heparina. Aunque varias alteraciones de la hemostasia ocurren después de CEC, la disfunción plaquetaria es considerada la anormalidad más importante en el postoperatorio inmediato.

Es necesario para entrar a CEC la administración de un anticoagulante en preparación para este contacto con el circuito extracorpóreo.

Un anticoagulante ideal debe ser fácil de administrar, de rápida acción, fácil de dosificar, predecible en su manera de actuar, accesible en su medición y que se pueda revertir en el momento que ya no se necesite. Es hasta hoy la heparina la que reúne estas cualidades.

La heparina actúa como un agonista de Antitrombina III (ATIII). Acelera la unión de ATIII con la trombina. En ausencia de ATIII, la heparina será clínicamente inefectiva como anticoagulante. Por lo tanto una adecuada actividad de ATIII es necesaria en los pacientes que serán sometidos a heparinización para poder realizar cirugía cardíaca bajo CEC.

Terapia anticoagulante

Heparina

La heparina no fraccionada en un gran bolo intravenoso, es casi exclusivamente utilizado para anticoagulación en CEC. Es glucosaminoglicano sulfatado compuesto de subunidades alternas de mitades de D-glucosamina sustituida y ácido urónico. Su peso molecular promedio es de 15,000 daltons. Una secuencia específica de pentasacárido-glucosamina es requerida para su unión con la Antitrombina III. La actividad endógena de ATIII es aumentada por la heparina, incluida la inhibición de factores IIa (trombina), IXa, Xa, XIa y XIIa.⁹ La ATIII es producida en el hígado. La heparina es el proteoglicano endógeno de la célula mastoide y es purificada de la mucosa intestinal porcina o pulmón bovino. La heparina derivada de la mucosa intestinal porcina tiene un diferente peso molecular, estructura y actividad fisiológica que la heparina del pulmón bovino.

Farmacología

La heparina intravenosa tiene un efecto pico de un minuto después de la inyección, seguida de una redistribución de 10 minutos posterior

a este efecto pico. La vida media de la heparina no es lineal con respecto al aumento de dosis de heparina, probablemente como resultado de la saturación de los sitios de unión de la heparina. A dosis de 100 U/kg, la vida media de la heparina es de aproximadamente de 60 minutos; a 200 U/kg la vida media es de 93 minutos y a dosis de 400 U/kg será aproximadamente de 125 minutos.

Durante la CEC, la acción de la heparina tiende a decaer porque la hemodilución y la hipotermia altera su metabolismo. Se sabe que el consumo de heparina varía de 0.01 a 3.86 U/kg/min, y que no existe correlación entre la sensibilidad inicial y su caída posterior. En los niños, el consumo de heparina está aumentado en comparación con los adultos. La incidencia de deficiencia congénita de ATIII en la población general es de aproximadamente 1 en 1,000 pacientes.¹⁰ La deficiencia adquirida es causada por insuficiencia hepática.

Las dos se presentan de la misma manera, si los resultados de laboratorio no indican una adecuada coagulación, deberá administrarse concentrado de ATIII y plasma fresco congelado.

La heparina es metabolizada en el sistema reticuloendotelial y en el hígado, y en un 50% eliminada sin cambios por el riñón.

Resistencia a la heparina

Es documentada como la incapacidad para aumentar el TCA de la sangre a niveles esperados a pesar de una dosis adecuada y concentraciones en plasma de heparina. Algunas condiciones clínicas son asociadas con resistencia a la heparina (*Tabla I*). Frecuentemente es atribuida a deficiencia de AT III,¹¹ niveles de actividad tan bajos como 40-50% de lo normal, similar a los vistos en pacientes heterocigotos con deficiencia hereditaria. Esto es visto frecuentemente en CEC.¹² La reducción adquirida de concentraciones de plasma de ATIII, en el perioperatorio, han sido atribuidas al uso de heparina antes de la cirugía. La importancia de ATIII en el control de la activación de plaquetas y la coagulación se apoya en estudios que mencionan aumento en los marcadores de activación plaquetaria (β -tromboglobulina y actividad de trombina, como el fibrinopéptido A) esto ocurrió cuando las concentraciones de ATIII fueron < 0.6 U/mL (normal, 0.8-1.2 U/mL).¹¹

Tabla I. Estados de enfermedad asociados con resistencia a la heparina.

Estados de enfermedad	Comentario
Recién nacido	Niveles de ATIII disminuidos hasta los seis meses de edad
Tromboembolismo venoso	Pueden tener niveles del factor VIII aumentado Claridad acelerada de la heparina
Embolismo pulmonar	Claridad acelerada de la heparina
Deficiencia de ATIII congénita	40-60% de la concentración de ATIII normal
Tipo I	Síntesis reducida de normal/anormal de ATIII
Tipo II	Defecto molecular dentro de la molécula de ATIII
Deficiencia ATIII adquirida	< 25% de las concentraciones de ATIII
Pre-eclampsia	Niveles inalterados en el embarazo normal
Cirrosis	Síntesis de proteína disminuida
Síndrome nefrótico	Excreción urinaria aumentada de ATIII
CID	Consumo aumentado de ATIII
Pre-tratamiento con heparina	85% de concentración de ATIII normal dado por la claridad acelerada
Terapia con estrógenos	Síntesis de proteína disminuida
Terapia con drogas citotóxicas (L-asparaginasa)	Síntesis de proteína disminuida

ATIII = Antitrombina III; CID = Coagulación intravascular diseminada

Monitorización de la coagulación

Dos son los objetivos de la monitorización de la coagulación durante la cirugía cardíaca: La prevención de trombosis del circuito extracorpóreo y minimizar la excesiva activación del sistema hemostático relacionado con la CEC.

Tiempo de coagulación activado

El tiempo de coagulación activado (TCA), es la prueba más comúnmente usada para valorar la anticoagulación inducida por heparina en cirugía cardíaca.¹³ Es una variante automatizada del tiempo de coagulación de Lee-White. Se trata de una prueba específica para medir la actividad/inhibición de la cascada intrínseca de coagulación, en la cual se usa el silicato de sodio para disparar los factores XII y XI. Los recipientes tienen celite (tierra de diatomeas) o kaolín (silicato de aluminio) como activador y se detecta la actividad del coágulo cuando un dispositivo mecánico deja de girar al magnetismo a 37 °C. Se lee en segundos, con valor basal normal de 80 a 140 segundos. Debe obtenerse la muestra basal antes del estímulo quirúrgico para que no interactúen las tromboplastinas hísticas y otros hipercoagulantes liberados con la cirugía. Después de que circula la dosis en bolo de heparina, se toma otra muestra, cuyo valor debe ser mínimo de 400 seg y mayor de 750 en caso de usar aprotinina. Esta prueba es frecuentemente criticada por su probabilidad a sobreestimar la

respuesta del anticoagulante bajo condiciones de hipotermia, hemodilución o terapia con aprotinina. El uso de sólo TCA, predispone a los pacientes a una coagulopatía de consumo marcada por complejos trombina – antitrombina III, fibrinopéptido A y fragmentos protrombina 1.2. En 1978, Young y asociados determinaron en monos que un TCA de 400 segundos o más fue necesaria para inhibir la producción de monómero de fibrina durante CEC.¹⁴ Es por eso que en muchos hospitales se administra como primera dosis, un bolo de 300 U/kg de heparina basado en el peso para alcanzar un TCA de 400 segundos o más.

Monitoreo de la concentración de heparina

Hepcon

El monitoreo de la concentración de heparina se puede llevar a cabo con el Hepcon (Medtronic Hemotec Parker, Colo.), el cual mide TCA y calcula la concentración de heparina con el uso de un dosificador automático de protamina. Éste ha demostrado una mejor correlación con la actividad del antifactor Xa en CEC que el TCA del Hemocron.¹⁵

Hemocron RxRx

El hemocron es otro método donde el TCA basal, TCA como respuesta a una cantidad de heparina conocida y un estimado del volumen circulante del paciente, permite la relación dosis-respuesta

necesaria para calcular la heparina requerida para llevar a cabo un TCA predeterminado.¹⁶

Actualmente se encuentran en estudio otros métodos de monitorización de la anticoagulación¹⁷ que solamente se mencionan:

Sonoclot puede medir el tiempo de coagulación activado, al detectar los cambios viscoelásticos de la sangre al ser anticoagulada. Este método es ya conocido ampliamente.

El **TAS** (Sistema de Pruebas Trombolíticas) aparato portátil, que mide tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activada.

HMT (Prueba de Manejo de Heparina) y **LHMT** (Prueba de Manejo de Heparina de Bajo Rango) son usadas para medir las propiedades anticoagulantes de la heparina en sangre de concentraciones de 1 a 10 U/mL o entre 0 y 4 U/mL respectivamente.

HiTT (Alta dosis de Tiempo de Trombina) mide indirectamente la actividad de heparina-antitrombina al usar la vía final común de la cascada de la coagulación.

HiPT (Alta Dosis de Tiempo de Protrombina) evalúa la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación.

HRS (Respuesta Sensitiva a la Heparina) mide concentración de heparina.

HDR (Dosis Respuesta de Heparina) y **HRT** (Prueba de Respuesta a la Heparina) estas pruebas identifican pacientes con resistencia a la heparina secundaria a disminución de niveles de ATIII. Será hasta que estos métodos sean mejor estudiados, que el mantenimiento de altas concentraciones de heparina en algunos pacientes deberá ser considerado para reducir la activación mediada por trombina y el gran consumo de plaquetas en pacientes sometidos a CEC muy prolongadas. También la reducción en las dosis de protamina, con resultados muy favorables.^{16,18}

Monitoreo de la función hemostática

Métodos basados en el laboratorio

Se incluyen la mezcla con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) y el cálculo manual de plaquetas con el hemocitómetro mediante microscopía de fase, así como métodos semiautomáticos con dilución manual o por impedancia electrónica y refracción con láser de helio-neón.

Prueba de la función plaquetaria

Se determina el tiempo de sangrado y la retracción del coágulo y se realizan pruebas para pro-

piedades viscoelásticas del coágulo, aglutinación y agregometría.

Tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina activada

El tiempo de protrombina (TP) mide la vía extrínseca y común de la cascada de la coagulación, desde la interacción del factor VII y el factor hístico.

El tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) mide la porción intrínseca de la cascada de coagulación, a partir de la interacción del factor XII con superficies electronegativas.

Tiempo de trombina

Se utiliza para identificar las alteraciones del fibrinógeno y determinar si la heparina es la causa de TPTa prolongado. Mide la conversión del fibrinógeno en fibrina mediada por trombina y la polimerización de polímeros de fibrina en gel de fibrina. Las causas más frecuentes de su alteración son la heparina, disfibrinogenemia (disfunción hepática), aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y uremia. Se confirma exceso de heparina si la adición de protamina lo abrevia.

Tiempo de reptilasa

Se utiliza para valorar el tiempo de trombina prolongado. Su ventaja es que no se inhibe con heparina ni con AT III. El aumento del tiempo de trombina con tiempo de reptilasa prolongado confirma que hay heparina circulante en la muestra. Si ambos están prolongados, debe suponerse hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia.

Actividad del fibrinógeno

El fibrinógeno es un importante cofactor de la agregación plaquetaria que después de su anclaje proteolítico por la trombina se convierte en el coágulo de fibrina insoluble. Resulta de utilidad en la evaluación de pacientes con posible coagulopatía por consumo, hemorragia grave, procedimientos quirúrgicos mayores, enfermedad hepática y tratamiento fibrinolítico sistémico.

Agentes que revierten el efecto de los anticoagulantes

Protamina

El efecto anticoagulante de la heparina, normalmente se revierte con protamina, un poli-

péptido poliacidómico rico en arginina, mediante una reacción estequiométrica acidobásica. La protamina para uso comercial se aísla del esperma del salmón. Se sabe que conforme disminuye el tamaño molecular de la heparina lo hace también la capacidad de su neutralización con la protamina.

La dosis recomendada de protamina para revertir heparina es 1 a 1.3 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina; sin embargo estas dosis frecuentemente son excesivas. La inyección de protamina causa efectos hemodinámicos adversos. Estos efectos se han clasificado en tres tipos.

La más común de estas reacciones es el Tipo I caracterizada por hipotensión. El Tipo II (inmunológico) clasificadas como IIA (anafilaxis), IIB (anafilactoide) y IIC (edema pulmonar no cardiogénico). El tipo III iniciado con hipotensión e hipertensión pulmonar catastrófica, lleva en ocasiones a una insuficiencia cardíaca derecha. La protamina también tiene efectos sobre la coagulación. Grandes dosis prolongarán los tiempos de coagulación, posiblemente mediante la inhibición de la trombina. En animales y en humanos, la protamina ha sido asociada con trombocitopenia, probablemente durante la activación de la cascada del complemento. También inhibe la agregación plaquetaria. Todavía hoy se recomienda administrarla lentamente. Para que el uso de protamina sea más seguro y eficaz se recomienda llevar a cabo el método de titulación heparina-protamina comunicado por Shigeta y asociados.¹⁸

Heparinasa

La heparinasa es una enzima que hidroliza a la heparina, cuyos fragmentos se eliminan rápidamente por los riñones. Es producida por la bacteria *Flavobacterium heparinum*. La heparinasa se ha utilizado en voluntarios sanos y en pacientes bajo CEC, a dosis de 5 µg/kg lo que revierte adecuadamente los efectos de la heparina. No se han encontrado efectos hemodinámicos o antiplaquetarios con dosis suficientes para revertir 300 unidades/kg de heparina. Es aún incierto el efecto que pudiera tener sobre las moléculas de sulfato de heparano en la superficie de las células endoteliales.

Factor 4 plaquetario (PF4)

Es el agente neutralizante heparano/heparina presente en los gránulos alfa de las plaquetas,

que se liberan cuando se activan los trombocitos y reincorporan a su membrana para ligar a la heparina, en forma similar a la protamina. Se han encontrado menos efectos inmunitarios y hemodinámicos que la protamina. También puede ser administrado más rápido.

Levy y asociados¹⁹ comunicaron una dosis de 60 µg/mL aproximadamente para revertir la heparina, con efectos parecidos a los de la protamina en cuanto a TCA y pruebas viscoelásticas en la formación del coágulo. El PF4 no ha sido aprobado aún por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para revertir efectos de Anticoagulación de la heparina.

Efecto de rebote de la heparina

Este efecto es descrito como el restablecimiento de un estado de heparinización después de haber revertido la heparina con protamina. Hay varias explicaciones a esto: Ocurre una rápida distribución y aclaramiento de la protamina que lleva a la desunión con la heparina, otra es la liberación de heparina de tejidos considerados sitios de almacenamiento de la heparina (endotelio, y tejido conectivo). Las variaciones en tiempo y dosis de la administración de la protamina y el conocimiento del problema acerca del rebote de la heparina ha llevado a una disminución en la incidencia de sangrados abundantes post CEC, debido a este problema. Bajos niveles residuales de heparina son detectados al monitorizar concentración de heparina sensible en las primeras horas de haber revertido la heparina.²⁰ Puede presentarse 6 horas después de terminada la cirugía.

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Los pacientes expuestos a dosis de heparina tienen el riesgo de desarrollar anticuerpos contra la heparina Factor 4 Plaquetario (heparina-PF4). La administración de heparina en presencia de anticuerpos (heparina-PF4) puede resultar en TIH o en una complicación más grave como el síndrome de trombosis y trombocitopenia inducida por heparina.^{21,22}

La TIH es una enfermedad protrombótica seria, inmune, aún tratable que se desarrolla en aproximadamente de 0.5 a 5% de los pacientes tratados con heparina y que dramáticamente aumenta el riesgo de trombosis.^{23,24} La heparina es rutinariamente usada para trombo-

Tabla II. Dosis y régimen de monitoreo para cirugía con circulación extracorpórea en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina

Danaparoido	Lepirudina	Bivalirudina
Cebado 3 U/ml	0.2 mg/kg	50 mg
Dosis inicial: 125 U/kg i.v. en bolo después de la toracotomía	Anti-FXa Actividad > 1.5 U/ml antes de iniciar la CEC	0.25 mg/kg en bolo seguido por 0.5 mg/min en infusión continua
Dosis durante la CEC	7 U/kg/h i.v. comenzando la CEC hasta 45 min antes de parar la CEC	0.5 mg/min en infusión continua. Parar la infusión 15 minutos antes de parar la CEC

iAtención!
Vida media larga

Anti-FXa
Actividad 1.2-1.8 U/ml

TPT y TCA están prolongados.
No son para monitoreo

La bivalirudina es degradada por trombina.
La éstasis de sangre debe evitarse con la aplicación de 50 mg de bivalirudina dentro del circuito de la CEC y 50 mg/h dentro del circuito.
La subsecuente reinfusión del remanente sanguíneo debe ser lavado con cell saver

TPT = Tiempo parcial de tromboplastina, TCA = Tiempo de coagulación activado, TCE = Tiempo de coagulación ecarín

profilaxis, o en otros escenarios clínicos incluida la cirugía cardiovascular, procedimientos intervencionistas, síndromes coronarios, tromboembolismo venoso, fibrilación auricular, enfermedad oclusiva periférica, diálisis, CEC, etc.

Los anticuerpos heparina-PF4, se presentan más frecuentemente con heparinas bovinas que porcinas, y con heparina no fraccionada que con heparina de bajo peso molecular.

En los pacientes con TIH, las plaquetas circulantes disminuyen hasta en un 50%, frecuentemente $< 150 \times 10^9/L$, es por esta razón que es importante cuantificar las plaquetas antes de iniciar tratamiento con heparina, ya iniciada la heparina, cuantificar cada 2-3 días entre el dfa 4 y 14.

Cuando hay sospecha de TIH, todas las heparinas deben ser suspendidas, incluidas las de bajo peso molecular, soluciones con heparina para permeabilizar vías y catéteres recubiertos con heparina. No debe administrarse warfarina por el riesgo de empeorar la trombosis, causar gangrena y necrosis de la piel.²⁵

Tampoco la administración de concentrados plaquetarios ya que agravan el estado de hipercoagulabilidad y trombosis.

Otro tipo de terapia anticoagulante será iniciada inmediatamente. En pacientes adultos con TIH es recomendable el uso de argatroban²⁶ y de lepirudina.²⁷ Otra alternativa es el danaparoido.²⁸ El Fondaparinux^{29,30} y la bivalirudina³¹ aún no se aprueban para estos casos.

TIH y cirugía cardíaca

En circunstancias especiales de pacientes con TIH, quienes carecen de anticuerpos detectables de esta entidad y que requieren de cirugía cardíaca, la heparina es recomendada en comparación con otras alternativas anticoagulantes, por la limitada experiencia que aún existe y la carencia de fármacos para revertir el efecto anticoagulante. Se deberá de exponer al mínimo a estos pacientes al uso de heparina, al administrarla solamente en la CEC, y tratar de usar otras alternativas anticoagulantes antes y después de la cirugía.

En el caso de tener que usar otra alternativa en CEC, que no sea heparina, en la *Tabla II* se describen algunos anticoagulantes ya estudiados, sus dosis y monitorización.

Referencias

1. GIBBON JH JR: *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minn Med 1954; 37: 171-185.
2. MC LEAN J: *The discovery of heparin*. Circulation 1959; 19: 75-78.
3. HOWELL WH, HOLT E: *Two new factors in blood coagulation heparin and pro-antithrombin*. Am J Physiol 1918 viii: 328-341.t
4. BEST CH: *Preparation of heparin and its use in the first clinical cases*. Circulation 1959; 19: 79-86.
5. CHARGAFF E, OLSON KB: *Studies on the chemistry of blood coagulation. VI studies on the action of heparin and other anticoagulants. The influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo*. J Biol Chem 1938; 125: 671-676.
6. LEVI M, CROMHEECKE ME, DE JONGE E, PRINS MH, DE MOL BAS JM, BRICHT E, BÜLLER HR: *Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: of meta-analysis of clinically relevant endpoints*. The lancet 1999; 354: 1940-1947.
7. TAGGART DP, DJAPARDY V, NAIK M, DAVIES A: *A randomized trial of aprotinin (Trasylol) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting*. J Thorac Cardiovascular Surg 2003; 126: 1087-1094.
8. LAFFEY JG, BOYLAN JF, CHENG DC: *The systemic inflammatory response to cardiac surgery*. Anesthesiology 2002; 97: 215-252.
9. HIRSH J, RASCHKE R, WARKENTIN TE, ET AL: *Heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety*. Chest 1995; 108: 258 S-275 S.
10. BUCUR SZ, LEVY JH, DESPOTIS GJ, ET AL: *Uses of antithrombin III concentrate in congenital and acquired deficiency states*. Transfusion 1998; 38: 481-498.
11. DESPOTIS GJ, LEVINE V, JOIST JH, JOINER-MAIER D, SPITZNAGEL E: *Antithrombin III during cardiac surgery: Effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation*. Anesth Analg 1997; 85: 498-506.
12. DESPOTIS GJ, JOIST JH, HOGE CW, ALSOUIFIEV A, JOINER-MAIER D, SANTORO SA, SPITZHAGEL E, WEITZ J, GOODNOUGH LT: *More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT*. Thromb Haemostas 1996; 76: 902-908.
13. SHORE-LESSERSON L: *Point of care coagulation monitoring for cardiovascular patients: Past and present*. J Cardiothor Vasc Anesth 2002; 16: 99-106.
14. YOUNG JA, KISKER CT, DOTY DB: *Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer*: Ann Thorac Surg 1978; 26: 231-240.
15. DESPOTIS GJ, SUMMERFIELD AL, JOIST JH, ET AL: *Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations*: J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 1076-1082.
16. JOBES DR, AITKEN JL, SHAFFER GW: *Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operation*: J Thorac Cardiovasc Surgery 1995; 110: 36-45.
17. DESPOTIS GJ, GRAVLEE GT, FILOS K, LEVI J: *Anticoagulation monitoring during cardiac surgery. A review of current and emerging techniques*. Anesthesiology 1999; 91: 1122-1151.
18. SHIGETA O, KOJIMA H, HIRAMATSU Y, JIKUYA T, TERADA Y, ET AL: *Low-dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 354-360.
19. LEVY JH, CORMACK JG, MORALES A: *Heparin neutralization by recombinant platelet factor 4 and protamine*. Anesth Analg 1995; 81: 35-37.
20. DESPOTIS GJ, JOIST JH, GOODNOUGH LT: *Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes*. Clin Chem 1997; 43: 1684-1696.
21. WARKENTIN TE, GREINACHER A: *Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery*. Ann Thorac Surg 2003; 76: 2121-2131.
22. GREINACHER A, FARNER B, KROLL H, ET AL: *Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: A retrospective analysis of 408 patients*. Thromb Haemost 2005; 94: 132-135.
23. WARKENTIN TE, GREINACHER A: *Heparin-induced Thrombocytopenia: recognition, treatment and prevention: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy*. Chest 2004; 126 (3 Suppl) 311S-317S.
24. JANG IK, HURSTING MJ: *When heparins promote thrombosis. Review of heparin-induced thrombocytopenia*. Circulation 2005; 111: 2671-2683.
25. SRINIVASAN AF, RICE L, BARTHOLOMEW JR, RANGASWAMY C, LA PERRA L, THOMPSON JE, MURPHY S, BAKER KR: *Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia*. Arch Intern Med 2004; 164: 66-70.
26. LEWIS BE, WALLIS DE, LEYA F, HURSTING MJ, KELTON JG: *Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia*. Arch Intern Med 2003; 163: 1849-1856.
27. LUBENOW N, EICHLER P, LIETZ T, FARNER B, GREINACHER: *Lepirudin for prophylaxis of thrombosis in patient with acute isolated heparin-induced*

- thrombocytopenia: an analysis of three prospective studies.* Blood 2004; 104: 3072-3077.
28. CHONG BH, MAGNANI HN: *Danaparoid for treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview.* In: Warkentin TE, Greinacher A, eds. Heparin induced- thrombocytopenia, 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker 2004: 371-396.
29. SAVI P, CHONG BH, GREINACHER A, ET AL: *Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin.* Blood 2005; 105: 139-144.
30. HAVENBERG J, JORG I, FENYVESI T: *Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux.* Haematologica 2004; 89: 1017-1018.
31. BERLIGEN JE, NGUYEN PH, BAKER KR, RICE L: *Bivalirudin treatment of heparin-induced thrombocytopenia.* Blood 2003; 102: 537a. Abstract.