

Aspectos claves en el monitoreo de la heparina para la cirugía cardiovascular y el soporte vital extracorpóreo.

Key aspects in heparine monitoring for cardiovascular surgery and extracorporeal life support.

MARIBEL SALDARRIAGA SALDARRIAGA¹, DRC. SILVIA GONZÁLEZ COTELO².

1. Bacterióloga Esp. en Hematología y Hemostasia. Werfen LATAM Distribution Bogotá, Colombia.

2. Werfen LATAM Distribution Bogotá, Colombia

RESUMEN

Resumen: La heparina fue la primera droga en emplearse como anticoagulante, y sigue vigente hasta el día de hoy. Tiene vital importancia en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, así como también sirve de apoyo para intervenciones médicas logrando disminuir los riesgos de trombosis en los pacientes. A pesar de sus múltiples beneficios, la actividad de esta debe ser revisada y controlada por medio de pruebas de coagulación, para así evitar efectos adversos como lo pueden ser las hemorragias y por tanto el requerimiento de transfusiones sanguíneas.

Palabras clave: Heparina, anticoagulación, antitrombina, ACT, TTP, Anti -Xa.

Abreviaturas: Tiempo de coagulación activada, (CT) (del Inglés activated clotting time); Tiempo de tromboplastina parcial, (TTP); Tromboelastografía/Tromboelastometría, (TEG/TEM); Heparina no fraccionada, (UFH); Organización Soporte vital extracorpóreo, (ELSO); Soporte vital extracorpóreo, (ECLS); Oxigenación por membrana extracorpórea, (ECMO); Circulación Extracorpórea, (ECC); European Association of Cardio-Thoracic Surgery, (EACTS); European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology, (EACTA); Society of Thoracic Surgeons, (STS); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, (SCA); The American Society of ExtraCorporeal Technology, (AmSECT); Derivación Cardiopulmonar, (CBP); Antitrombina, (AT).

Summary: Heparin was the first drug to be used as an anticoagulant, and it is still valid until today. It is vital in the prevention and treatment of various diseases, as well as supporting in medical interventions, reducing the risks of thrombosis in the patients. In spite of its multiple benefits, its activity must be reviewed and controlled by coagulation tests, in order to avoid adverse effects such as hemorrhages and therefore the requirement of blood transfusions. cardioplegic solution, (Saint Thomas); high rate of spontaneous heart beating, systolic function preservation and very low rate of inotropic drugs used.

Keywords: Heparin, anticoagulation, antithrombin, ACT, TTP, Anti-Xa

Abbreviation: Activated clotting time, (ACT); Activated Partial ThromboplastinTime, (APTT); Thromboelastography / Thromboelastometry, (TEG / TEM); Unfractionated Heparin, (UFH); Extracorporeal Life Support Organization, (ELSO); Extracorporeal life support, (ECLS); Extracorporeal membrane oxygenation, (ECMO); Extra-corporeal Circulation, (ECC); European Association of Cardio-Thoracic Surgery, (EACTS); European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology, (EACTA); Society of Thoracic Surgeons, (STS); Society of Cardiovascular Anesthesiologists, (SCA); The American Society of ExtraCorporeal Technology, (AmSECT); Cardiopulmonary Bypass, (CBP); Antithrombin, (AT).

INTRODUCCIÓN

El uso de la anticoagulación juega un papel vital en diferentes enfermedades. La primera droga empleada con este objetivo fue la heparina, el uso de esta se ha mantenido durante el tiempo y sigue vigente en diversos contextos clínicos, como se evidencia en diversas guías clínicas de las diferentes sociedades científicas.¹

La heparina es un polisacárido sulfatado caracterizado por tener un peso molecular variable y una gran actividad anticoagulante. Existen dos variantes de esta, las heparinas no fraccionadas (del inglés *Unfractionated Heparin*, UFH) o las heparinas despolimerizadas de bajo peso molecular (del inglés *Low Molecular Weight Heparin*, LMWH); ambas tienen un efecto anticoagulante rápido y se emplean en la prevención y el tratamiento para la trombosis venosa y la cardiopatía isquémica así como en procedimientos médicos en los que por su características, se ven aumentadas las probabilidades de que se formen trombos, como es el caso de los procedimientos de circulación extracorpórea y las cirugías cardíacas.

Su actividad anticoagulante se debe a que se une a la antitrombina (inhibidor fisiológico de la coagulación) generando un complejo que a su vez inactiva enzimas específicas de la cascada de la coagulación; la UFH inactiva principalmente a la trombina y el factor Xa, mientras que la LMWH es un catalizador más eficiente de la inhibición del FXa. Como la respuesta anticoagulante a la heparina es variable entre distintos pacientes, es una práctica estandarizada monitorear y ajustar la dosis basándose en los tests de coagulación.

A continuación, se revisarán las recomendaciones para el control de la heparina durante el manejo de la circulación extracorpórea de acuerdo a las guías de ELSO y la cirugía cardíaca de acuerdo a las guías de EACTS/EACTA y STS/SCA/ASET.

A. PAUTAS DE ELSO - MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL SOPORTE VITAL EXTRACORPÓREO CARDIOPULMONAR (ECLS).²

ECLS es el uso de dispositivos mecánicos para apoyar temporalmente (días a meses) el corazón o función pulmonar (parcial o totalmente) durante la insuficiencia cardiopulmonar, para la recuperación o reemplazo de órganos.² Los pacientes expuestos a este procedimiento tienen un riesgo de formación

de trombos, por lo cual se hace indispensable el suministro de anticoagulante, en este caso heparina y por consiguiente el monitoreo de la misma.

Para hacer seguimiento a la hemostasia de pacientes a los que se les administra heparina, existen diversas pruebas:

- TCA:** es el tiempo de coagulación en segundos de sangre entera en presencia de un activador. Evalúa la vía intrínseca (Factores XII, XI, IX y VIII) y la vía final común (Factores X, V y II).

- TTP:** es el tiempo de coagulación en segundos del plasma citratado en presencia de reactivo activador y calcio. Evalúa la vía intrínseca (Factores XII, XI, IX y VIII) y la vía final común (Factores X, V y II).

- Anti Xa:** es la evaluación en plasma citratado de la actividad de la heparina TEG/TEM: Test viscoelástico que permite valorar la interacción entre distintos componentes del sistema hemostático, como son factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y sistema fibrinolítico, ya que se trabaja con sangre entera y se evalúan en tiempo real las características cinéticas y viscoelásticas del coágulo.

La heparina no fraccionada (UFH) se administra como un bolo (50-100 U/kg) en el momento de la canulación y por administración continua durante ECLS.

Para los pacientes ECLS no hay dosis estándar de heparina, ni una concentración estándar de heparina en sangre durante el procedimiento. Si el paciente tiene un alto recuento de plaquetas, glóbulos blancos o es hipercoagulado, se puede requerir una mayor cantidad de heparina para mantener el TCA ideal. Si el paciente es trombocitopénico, tiene insuficiencia renal o fracciones de fibrina circulantes, se puede requerir una menor cantidad de heparina.²

Medición del efecto de heparina.

TCA: La infusión de heparina está regulada para mantener el TCA en un nivel designado (generalmente 1,5 veces lo normal para el sistema de medición de TCA) cada dispositivo cuenta con límites específicos (120-140 segundos para la mayoría de instrumentos); debe medirse como mínimo cada hora y con más frecuencia si presenta variaciones. Debe medirse en la cabecera ya que a menudo se requieren decisiones de dosificación de heparina de forma inmediata.

TTP: es más conveniente que el TCA debido a que se puede medir en el laboratorio, sin embargo, es menos confiable que el ACT como una medida del tiempo de coagulación porque es medido únicamente en plasma y las células sanguíneas pueden afectar la actividad de la heparina.

Concentración de heparina: se puede medir como actividad anti-Xa, esta puede utilizarse para ajustar la dosis para así lograr un nivel deseado de concentración de heparina.

TEG/TEM: esta prueba proporciona más información que la TCA debido a que la firmeza del coágulo se ve afectada por los factores de coagulación, las plaquetas y la fibrinólisis. Adicionalmente, esta prueba puede realizarse con o sin un agente inactivante de la heparina, lo cual permite separar el efecto anticoagulante de la heparina de otros factores.

Concentración de AT: los niveles deben mantenerse dentro del rango normal (80%-120%). Si la concentración de AT en plasma es baja, la coagulación puede ocurrir incluso cuando se administran grandes dosis de heparina (la heparina potencia la acción inhibitoria de la AT); la AT disminuida se puede tratar administrando plasma fresco congelado, crioprecipitado o AT recombinante. Esta prueba no está disponible en todos los laboratorios.

HITT-Trombocitopenia trombótica inducida por heparina: se caracteriza por múltiples trombos arteriales y un recuento de plaquetas menor a 10 000. El uso de algunos ensayos diagnósticos para TTIH, se dificulta en pacientes ECLS ya que se encuentran heparinizados y son trombocitopénicos por diferentes razones, por lo que a menudo el ensayo es positivo aunque no tengan la enfermedad. Si un paciente ECLS tiene una verdadera TTIH su recuento de plaquetas se mantendrá por debajo de 100 000 a pesar de la transfusión de plaquetas; en estos casos es recomendable emplear un anticoagulante diferente a la heparina, tal como un inhibidor directo de la trombina.

Reversión de heparina: Durante la ECLS, la reversión con protamina casi nunca está indicada porque la dosificación precisa de protamina es difícil y la coagulación del circuito puede ocurrir si la heparina se revierte al estado de coagulación normal.²

B. PAUTAS DE EACTS/EACTA PARA EL MANEJO DE LA SANGRE DE PACIENTES PARA CIRUGÍA CARDIACA EN ADULTOS.³

Monitorización de heparina y anticoagulación.

Esta guía hace énfasis en que la sensibilidad a la heparina está determinada por características específicas de cada paciente y debe evaluarse por medio de la medición de TCA (Recomendación IIb), los valores objetivos son entre 300 y 600 segundos, según el método utilizado para la medición o las diferentes estrategias de dosificación de heparina. La variación en la eficiencia de diferentes heparinas puede requerir estrategias de anticoagulación individuales.

En este escenario la heparina no fraccionada normalmente se dosifica según el peso del paciente (300-600 U/kg), seguido de dosis adicionales según se requiera, como en el caso de una disminución perioperatoria del TCA. Las principales limitaciones de esta estrategia son la resistencia a la heparina y el rebote postoperatorio de heparina, las cuales pueden llevar a una anticoagulación insuficiente durante el procedimiento o al sangrado postquirúrgico, respectivamente.

Manejo individualizado de heparina.

Se basa en una prueba dosis- respuesta y para esta se emplea medición de TCA o anti-Xa adicional al TCA. La titulación de heparina presenta controversia en la literatura; algunos estudios indican que, el uso de un dispositivo de titulación de heparina da como resultado un aumento de la dosis de heparina y una disminución de la dosis de protamina, esta situación se asociaría con una menor pérdida de sangre y requerimientos de transfusión, así como un mayor recuento de plaquetas al final de la operación. En contraste, otros estudios no mostraron resultados favorables en cuanto a la pérdida de sangre y los requerimientos de transfusión cuando se comparó la titulación de heparina con un protocolo basado en la medición del TCA. La determinación de los niveles de trombina podría ser prometedora, pero no es útil con altas concentraciones de heparina y actualmente no está disponible como prueba clínica en el punto de atención.

Los pacientes resistentes a la heparina pueden tener niveles de AT insuficientemente bajos o AT disfuncional y pueden

requerir dosis adicionales de heparina para alcanzar el objetivo TCA con un riesgo concomitante de heparina residual en la fase postoperatoria. Alternativamente, los niveles de AT pueden restaurarse mediante la suplementación de AT recombinante antes de CPB (Recomendación I)

Algoritmos de heparinización.

Su aplicación podría contribuir a mejorar las estrategias de anticoagulación, especialmente en pacientes resistentes a la heparina, pero actualmente faltan estudios que evalúen la efectividad de estos modelos.

Medidas para prevenir el rebote de heparina.

El rebote de heparina es el resultado de la concentración de heparina residual en sangre en la fase postoperatoria. Una afirmación con respecto al manejo óptimo de la anticoagulación con heparina está limitada por la falta de estudios prospectivos y comparativos. Sin embargo, el manejo de heparina guiado por el nivel de heparina debe considerarse sobre el manejo guiado por TCA para reducir el sangrado, especialmente en pacientes que son resistentes a la heparina.

Protamina

El complejo heparina-protamina conduce a la disociación de la heparina de la antitrombina y al restablecimiento de las propiedades procoagulantes de la sangre. La dosis de protamina se basa generalmente en la dosis inicial o total de heparina aplicada al paciente en una relación 1:1 (Recomendación IIa). Estudios han demostrado que la dosificación de protamina basada en la dosis inicial o total de heparina se ha asociado con tiempos de coagulación prolongados y hemorragia microvascular en comparación con la dosis de protamina basada en la concentración de heparina medida después del procedimiento (Recomendación IIb).

Trombocitopenia Inducida por heparina.

En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina tipo 2 (HIT), los anticuerpos se generan contra el complejo antigénico de la heparina y factor plaquetario.⁴ Este complejo antígeno-anticuerpo puede causar activación hemostática

y plaquetaria y tromboembolismo severo. En resumen, en pacientes con anticuerpos HIT, en quienes la cirugía no se puede posponer, se puede considerar la anticoagulación con bivalirudina cuando el riesgo de sangrado es aceptable.

El uso de heparina en se deben evitar los períodos pre y posoperatorio. (Recomendación IIa).

Manejo de la Anticoagulación durante ECLS / ECMO

Los sistemas ECLS (veno-arterial) y de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO veno-venoso) son dispositivos que están diseñados para dar soporte al corazón y/o pulmones cuando hay fallo temporal, los pacientes con estos sistemas requieren anticoagulación a largo plazo, lo que se asocia con un mayor riesgo de trombosis o sangrado. La mayoría de estos pacientes expuestos a ECC (Circulación extracorpórea) a largo plazo, desarrollan el síndrome de Von Willebrand adquirido.

La heparina no fraccionada es el estándar para la anticoagulación de estos pacientes. Existen variaciones inter institucionales significativas en el manejo de la anticoagulación y el seguimiento de ECLS / ECMO, debido a la diferencia en los reactivos, los sistemas de detección y los valores de referencia de los diferentes ensayos empleados. Particularmente en pacientes adultos, los datos se limitan a estudios pequeños retrospectivos, de un solo centro. Los estudios de resultados clínicos son raros y en su mayoría carecen de suficiente poder para permitir sacar conclusiones válidas y fiables.

C. PAUTAS DE LA STS/SCA Y AMSECT: ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL BYPASS CORONARIO.⁴

Estas sociedades científicas basaron sus esfuerzos de producir recomendaciones conjuntas debido a que una parte críticamente importante de CPB es el uso de la terapia anticoagulante. Hasta la fecha de publicación de esta guía conjunta, no existían pautas de práctica basadas en evidencia que definieran el manejo óptimo de la anticoagulación durante la realización de la CPB. Como resultado, la práctica en esta área ha sido muy variable y poco estandarizada de acuerdo con la base de evidencia hasta la fecha.

Anticoagulación durante el bypass cardiopulmonar.

Dosificación de heparina para inicio y mantenimiento de CPB. Se debe medir un test funcional de anticoagulación en sangre completa, TCA y demostrar una anticoagulación adecuada antes del inicio y a intervalos regulares durante la derivación cardiopulmonar (Recomendación I).

La administración del bolo de UFH se hará de acuerdo al peso del paciente, sin embargo, teniendo en cuenta que la respuesta a la heparina es heterogénea en cada paciente, se debe realizar prueba terapéutica funcional de inhibición del coágulo antes del inicio de CPB. Es razonable usar pruebas de tiempo de coagulación activado (TCA) que produzcan tiempos de coagulación "activados al máximo", ya que son menos susceptibles a la hipotermia y se relacionan más estrechamente con la actividad del factor Xa en comparación con las pruebas que emplean un solo activador; los valores superiores a 480 segundos se consideran con frecuencia terapéuticos (Recomendación IIa).

El uso de una fórmula de dosis-respuesta de heparina puede identificar una sensibilidad reducida a la heparina, pero no ha sido demostrado ser más útil que la dosis de heparina basada en el peso para determinar la dosis de heparina requerida para lograr un TCA adecuado para iniciar CPB. (Recomendación IIb).

Se podría considerar el uso del monitoreo de la concentración de heparina además de la TCA, para el mantenimiento de la anticoagulación durante CPB, ya que se ha asociado con una reducción significativa en la generación de trombina, fibrinólisis y activación de neutrófilos. Sin embargo, sus efectos sobre el sangrado postoperatorio y el requerimiento de transfusión son inconsistentes. (Recomendación IIb).

Durante el CPB la administración de rutina de UFH a intervalos fijos con monitoreo de TCA puede ser considerado y ofrecer una alternativa segura para monitorear la concentración de heparina (recomendación IIb)

El tiempo de coagulación activado (TCA) es considerado el estándar de oro en el monitoreo de la anticoagulación para CPB. Tradicionalmente, el estándar de oro para medir los efectos anticoagulantes de la heparina son la inhibición del factor Xa

(anti-Xa) actividad. El factor Xa es un objetivo principal para la heparina no fraccionada y se puede medir fácilmente en plasma utilizando ensayos de laboratorio. Los diversos estudios que buscan validar una nueva medida de actividad de heparina, o un ensayo de tiempo de coagulación, usan la actividad anti-Xa como el estándar de oro para hacer la comparación. Sin embargo, los ensayos en plasma para la actividad anti-Xa no están idealmente adaptados como pruebas a la cabecera del paciente (*Point of care*). La medición Anti-Xa sirve como una prueba de validación para nuevos ensayos "*Point of care*" que reflejan la actividad anti-Xa.

La anticoagulación documentada de los pacientes que tienen CPB es necesaria y se chequea rutinariamente con un TCA. Sin embargo, los dispositivos ACT varían considerablemente en sus plataformas de medición, activadores, volúmenes de muestra y sensibilidades a elementos externos como hemodilución, hipotermia y farmacoterapias concomitantes.

El muestreo arterial versus muestreo de sangre venosa y un período de espera de hasta 15 minutos no afectan significativamente el resultado de TCA. Actualmente hay muchos instrumentos y plataformas disponibles para medir los valores de TCA. Para utilizar racionalmente un dispositivo TCA para pacientes sometidos a CPB, es importante entender cómo funciona la plataforma de prueba, el objetivo terapéutico que corresponde a un valor histórico de 480 segundos, y qué tan bien se correlacionan los resultados con la actividad anti-Xa.

Pruebas que utilizan un grado máximo de activación de muestra de sangre mediante el uso de activadores múltiples o más potentes, producen tiempos de coagulación más cortos en relación con el estándar TCA, que posee un solo activador. Las pruebas que utilizan la muestra activada al máximo también reportan menos variabilidad en los tiempos de coagulación y son menos susceptibles a la prolongación por hipotermia y artefactos. La activación máxima elimina la variabilidad inducida por la hemodilución de los factores de coagulación.⁴

Contraindicaciones del uso de heparina y sus alternativas.

Las escalas clínicas que usan una caída del recuento de plaquetas superior al 50% o un evento trombotico entre 5 y 14 días después de una exposición a heparina en conjunto,

con la determinación de anticuerpo contra heparina-plaquetas pueden diagnosticar trombocitopenia heparina inducida (HIT). Para pacientes con diagnóstico de HIT y que necesitan una operación urgente que requiere CPB, la bivalirudina es una opción (Recomendación IIa). En pacientes con disfunción renal significativa que son seropositivos para HIT y requieren operación urgente con CPB, el uso de plasmaféresis, argatroban, o heparina con agentes antiplaquetarios (como tirofiban, ilioprost) puede considerarse, entendiendo que hay un mayor riesgo de sangrado (recomendación IIb)

Reversión de la anticoagulación durante la cirugía cardíaca.

La dosificación de protamina para la reversión de heparina: puede ser beneficioso para calcular la dosis de reversión de protamina basado en una valoración de la heparina existente en sangre. Esta técnica se ha asociado con una reducción sangrado y transfusión de sangre (Recomendación IIa).

Es adecuado limitar la relación protamina/heparina a menos de 2,6 mg de protamina por 100 unidades de heparina porque las dosis totales por encima de esto (sobredosis de protamina) inhiben la función plaquetaria, prolongan el ACT y aumentan el riesgo de sangrado (Recomendación IIa).

CONCLUSIONES

Aunque se requieren más estudios prospectivos para confirmar las diferencias entre las distintas metodologías para el monitoreo de heparina durante la CBP, el uso de pruebas en sangre entera, en la cabecera del paciente están ampliamente recomendados tanto en las intervenciones de cirugía cardíaca con CBP como en los procedimientos de ELSO/ECMO.

REFERENCIAS

1. Moreno Ruiz N, Mora Pabón G. HEPARINA NO FRACCIONADA EN EL MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. Revista de la Facultad de Medicina. 2007;55(1):43-53.
2. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA. [internet] Disponible en: <https://www.elseo.org/Resources/Guidelines.aspx>
3. Domenico Pagano, Milan Milojevic, Michael I Meesters, Umberto Benedetto, Daniel Bolliger, Christian von Heymann, et al. 2017 EACTS/EACTA. Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.2018;53(1)Jan:79-111.
4. Shore-Lesserson L, Baker R, Ferraris V, Greilich P, Fitzgerald D, Roman P et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines—Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. The Annals of Thoracic Surgery. 2018;105(2):650-662.