

Estrategias de perfusión en enfermedades raras: Síndrome Antifosfolípido.

Perfusion strategies in rare diseases: Antiphospholipid Syndrome.

BRÍGIDA AGUERREVERE, FRADWIKING VARGAS, YAJAIRA RAMIREZ, ROSA ROMÁN, MELVIN BERROA.

Departamento de Perfusión CEDIMAT, Centro Cardiovascular. Santo Domingo, República Dominicana.

RESUMEN

Introducción: El síndrome antifosfolípido está ubicado dentro de un grupo de enfermedades conocidas como las enfermedades raras, es una enfermedad autoinmune caracterizada por la formación de trombos. Entre los criterios para establecer el diagnóstico están: trombosis venosa, arterial, pérdida recurrente de embarazos y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Objetivos: El tratamiento de pacientes con síndrome antifosfolípido en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea representa un desafío en cuanto a la estrategia de anticoagulación, ya que este síndrome aunque está asociado a trombocitopenia y deficiencias de los factores de la coagulación se caracteriza por la formación de trombos frente a situaciones desencadenantes como lo puede ser el circuito extracorpóreo entre otros, por lo que la anticoagulación y monitorización se torna compleja ya que la cascada de coagulación se ve alterada en múltiples puntos.

Métodos: Presentamos un caso de un paciente de 30 años de edad con síndrome antifosfolípido, endocarditis de la válvula aórtica, previo accidente cerebrovascular. Plan: remplazo valvular aórtico. Se administró heparinización previa, post operatoria y en circulación extracorpórea la monitorización en el quirúrgico fue realizada mediante tiempo de coagulación activado y sinérgicamente con tromboelastograma.

Resultados: Fue necesaria una concentración mayor de heparina a la usual en circulación extracorpórea. La reversión de la heparina se logró con dosis mínimas inusuales de sulfato de protamina. El paciente fue egresado del hospital al día 6 sin complicaciones y sin evidencia de formación de trombos.

Conclusiones: La preparación, y consulta guiaron las estrategias adoptadas en la conducta de perfusión para lograr un manejo óptimo de la

Palabras clave: Circulación extracorpórea; trastorno hidroelectrolítico; cirugía cardiovascular.

SUMMARY

Introduction: The antiphospholipid syndrome is considered as a rare disease, it is an autoimmune disease characterized by the formation of thrombus. Among the criteria for establishing the diagnosis are: venous and arterial thrombosis, recurrent pregnancy loss and the presence of antiphospholipid antibodies

Objectives: The treatment of patients with antiphospholipid syndrome in cardiac surgery with extracorporeal circulation represents a challenge in terms of anticoagulation strategy since this syndrome, although associated with thrombocytopenia and deficiencies of coagulation factors, is characterized by the formation of thrombus triggered by situations such as the extracorporeal circuit among others, anticoagulation and monitoring becomes complex since the coagulation cascade is altered at multiple points.

Methods: We present a case of a 30-year-old patient with antiphospholipid syndrome, endocarditis of the aortic valve, previous cerebrovascular accident. Plan: Aortic valve replacement. Heparinization was administered prior, postoperatively and in the extracorporeal circulation, constant monitoring of coagulation status was performed with activated clotting time and synergistically with thromboelastogram.

Results: A higher concentration of heparin than usual was necessary for extracorporeal circulation. Reversal of heparin was achieved with unusual minimum doses of protamine sulfate. Patient left the hospital at day 6 with no complications and no evidence of thrombus formation.

Conclusion: Preparation and consultation guided the strategies adopted in perfusion behavior to achieve optimal management of anticoagulation during cardiovascular trans-surgery in this challenging pathology in which the surgical team, especially the perfusionist, may be faced.

Key words: Antiphospholipid syndrome, extracorporeal circulation, anticoagulation, thromboelastogram.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras son aquellas que tienen una prevalencia menor a 1:2 000 individuos. En cuanto a su etiología, casi todas las enfermedades genéticas son enfermedades raras pero no todas las enfermedades raras son de origen genético, pudiendo relacionarse su origen a factores autoinmunes, infecciosos o cancerígenos. Se estima que existen entre 7 000 y 8 000 enfermedades raras y que afectan al 6-8% de la población. Existe poco conocimiento de parte de la comunidad médica en relación a su diagnóstico y manejo.^{1,2}

El síndrome antifosfolípido (SAF), también conocido como síndrome de Hughes está ubicado dentro de las enfermedades raras, es una enfermedad autoinmune caracterizada por la formación de trombos. Los criterios para establecer el

diagnóstico son: trombosis venosa, arterial y de pequeños vasos sanguíneos, pérdida recurrente de embarazos y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. También son criterios de diagnóstico, la presencia moderada o elevada de anticuerpos de anticardiolipin IgG, IgM o subgrupos de anticuerpos como el anticoagulante de lupus en dos o más ocasiones con al menos 6 semanas de diferencia.³

Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos que interactúan con la cardiolipina (fosfolípido aniónico presente en la membrana interna mitocondrial), y otros sitios de unión de fosfolípidos predominantemente proteínas transportadoras de fosfolípidos lo cual produce daño a las membranas celulares, activación de las células endoteliales, monocitos y plaquetas, por lo que se induce un estado procoagulante, medido principalmente por la síntesis de factor tisular y tromboxano A2 cerrando con de este la cascada

del complemento provocando la trombosis. Las proteínas más comúnmente afectadas son la beta2-glicoproteína y la protrombina, también se han identificado la proteína C la proteína S y la Anexina V (anticoagulante natural).⁴

La frecuencia de su aparición corresponde a 1-5% en la juventud sana y 30% en pacientes con Lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones clínicas son variables: la repercusión cardiaca incluye enfermedad valvular (endocarditis de Libman-Sachs), -con prevalencia de afección en la válvula mitral mayor que la válvula aórtica, con una incidencia de embolización de un 77%-, enfermedad arterial coronaria, trombo intracardiaco, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar y cardiomiopatía. Las manifestaciones neurológicas incluyen el accidente cerebro vascular, isquemias transitorias, migraña, Corea de Huntington, convulsiones. También pueden estar presentes lesiones cutáneas y pueden desarrollar trombosis renal arterial o venosa lo que trae como consecuencia la insuficiencia renal aguda o crónica. En el aspecto hematológico, la anemia hemolítica y la trombocitopenia pueden estar presente. El espectro de las manifestaciones clínicas es amplio y varía desde pacientes asintomáticos hasta manifestaciones letales como el SAF catastrófico (CAPS) que consiste en fallo multiorgánico por múltiples microtrombos en vasos de pequeño calibre.^{3,4}

El SAF es una enfermedad paradójica en la cual los pacientes muestran exámenes de coagulación in vitro alterados como un aPTT elevado pero usualmente desarrollan síndromes trombóticos in vivo. Independientemente del mecanismo patogénico, es probable que otros factores jueguen un papel desencadenante en la patología trombótica, ya que muchos pacientes con niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos nunca presentan trombosis. Un suceso secundario ha de ser necesario para que se desarrolle la trombosis, como factores protrombóticos: anticonceptivos orales, el tabaco, obesidad, hipertensión, cirugía, cuadros infecciosos, arteriosclerosis entre otros.⁴

El tratamiento para pacientes con SAF consiste en anticoagulantes orales como la warfarina y antiagregantes plaquetarios como la aspirina para mantener un INR en valores de 2,5 y 3 incluso hay reportes que sugieren INR >3.

Otros tratamientos pueden ser las estatinas, para suprimir la respuesta inflamatoria en el SAF, también se han utilizado drogas antimalaria, inhibidores del complemento, anticuerpos monoclonales, procedimiento de inmunoadsorción y vacunas; pero la superioridad a la warfarina no se ha establecido.^{5,6}

Cuando un paciente con SAF se presenta para una cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (CEC), este representa un desafío importante en el manejo de la anticoagulación empezando por la discrepancia de sus exámenes de coagulación previos a ella y terminando con el riesgo de sangrado ante la necesidad de estar anticoagulados al salir de cirugía y por deficiencias de factores de coagulación asociados a antifosfolípidos. El anticoagulante de elección es la Heparina, el SAF puede estar asociado a Trombocitopenia inducida por la Heparina (HIT) en los cuales la Bivalirudina es el fármaco recomendado.⁶

Como el SAF está asociado con ambas trombocitopenia y deficiencias de los factores de la coagulación la monitorización de la coagulación se hace difícil y la cascada de coagulación se ve alterada en múltiplos puntos como, por ejemplo: la activación de protrombina a trombina, así como otras etapas que requieren la presencia de fosfolípidos y calcio.⁷

La monitorización de la coagulación de rutina se realiza con el INR, pero los estudios han revelado que la monitorización del factor Xa ofrece mayor precisión. En cuanto al perfil de coagulación la tromboelastografía podría ser útil en identificar un potencial sangramiento en pacientes con SAF.^{8,9}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años de edad. Estatus previo de accidente cerebro vascular isquémico agudo a nivel fronto-temporal derecho. Con pérdida de la fuerza y el tono del hemicuerpo izquierdo de predominio braquial, acompañado de disartria y afasia sensitiva y vegetación en la válvula aórtica.

Como antecedentes patológicos: Síndrome antifosfolípido confirmado por evaluación del panel de prueba de antifosfolípidos, alergia a la aspirina.

Medicamentos: Rivaroxaban 15 mg, hidroxicloroquina 200 mg.

Diagnóstico: Probable endocarditis de Libman-sacks en válvula aórtica sin insuficiencia de la misma.

Peso: 77 kg Talla: 167 cm SC: 1,88 m²

Hematología prequirúrgica: Plaquetas 108 000 mm³, Glicemia 137 gr/dl, Hemoglobina 11 gr/dl.

Perfil de coagulación: aPTT 388 s, Tromboelastograma (TEG) se observa R larga con 10,41 (Figura 1).

TCA prequirúrgico 120 s.



Figura 1. TEG Pre cirugía

MÉTODO

La bomba de CEC utilizada fue Livanova S5. El circuito de perfusión estuvo compuesto de: oxigenador Kompass Eurosets, líneas arteriovenosas 3/8 - 1/2 y cono de centrifuga revolution Livanova.

Cebado 1500 ml de solución Multielectrolítica y Heparina 20 000 ui. Cardioplegia del Nido 1000 ml vía anterograda una sola dosis.

Procedimiento: Cambio valvular aórtico con prótesis mecánica ONX # 19 mm.

Tiempo de CEC: 84 min.

Tiempo de pinzamiento Aórtico: 61 min.

Transfusión: Un paquete plaquetas por aféresis, 808 ml de

sangre autóloga obtenida del lavado por el autotransfusor o *cell saver* proveniente del circuito de CEC.

Diuresis final: 830 ml.

Balance -160 ml.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), inicial 65%, FEVI final 70%, inotrópico a la salida de sala operatoria: infusión de norepinefrina 0,12 mcg/kg/min.

Manejo del tiempo de coagulación activado (TCA) (ver Tabla 1).

Dosis de heparina por anestesia 4mg x kg.

TABLA 1. MANEJO DEL TCA EN EL PERIODO TRANSQUIRÚRGICO.		
MEDICIÓN	TCA (SEG)	DOSIS DE HEPARINA (UI)
Inicio pre CEC	121	30.800 ----- (4 mg x kg)
Post heparina dosis #1	521	5.000 (Vía anestesia)
Post heparina dosis #2	457	10.000 (Vía anestesia)
Post heparina dosis #3	508	5.000 (Vía anestesia)
En CEC con dosis 25.000 ui	858	No
CEC	697	No
CEC	778	No
CEC	967	No

Durante la CEC se realiza examen de TEG en CEC con reactivo de kaolin citratado con heparinasa (Figura 2), el cual muestra una R prolongada.

Una vez realizado el destete de la CEC se procedió a revertir la heparina con sulfato de protamina en dosis de 100 mg, correspondiendo a 1/4 aproximado de la dosis de heparina, se obtuvo obteniendo un TCA final 120 seg, el paciente se traslada a UCI con infusión de heparina.

Evolución post operatoria: Extubación a las 4 horas, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) 3 días, estadía hospitalaria 6 días, egresado sin eventualidad.



Figura 1. TEG en CEC.

DISCUSIÓN

El SAF, corresponde un desafío en el manejo de la coagulación en CEC, las pruebas de coagulación de estos pacientes se muestran alteradas en valores por encima de lo normal, pero no se relacionan con el estado protrombótico que cursan los pacientes.

En el manejo del presente caso fue clave el haber consultado la literatura y a colegas perfusionistas con experiencias previas, para una correcta preparación, ya que los reportes de incidencia de trombosis postoperatoria y/o sangramiento (posterior a circulación extracorpórea), corresponden al 84,2% con una mortalidad del 63,2%. No existe un consenso en el mejor manejo de la anticoagulación para estos pacientes en CEC, varían desde manejos de TCA en valores altos >750 segundos, valoración previa de la concentración de la Heparina con el TCA, de forma in vitro, obteniendo el valor del TCA correspondiente al nivel de la concentración de heparina deseada en CEC, que suele ser para -estos casos-, de 3,0 ui/ml. Así como también la monitorización de la concentración de la heparina en CEC con Hepcon y apoyo sinérgico con el tromboelastograma.^{10,11}

En nuestro caso ambas pruebas de TEG prequirúrgico y en CEC mostraron una R prolongada con amplitud normal indicativa de deficiencia de factores de coagulación o estado hipocoagulable. Este efecto se atribuyó al medicamento Rivaroxaban, en el caso prequirúrgico, y a la heparina en el transquirúrgico. En ambos casos aportó una visión del panorama viscoelástico de la coagulación, sugestivo de un estado antitrombótico por lo que, en nuestra opinión, consideramos que el TEG es una herramienta valiosa como acompañamiento de la monitorización del TCA.^{7,12}

Es importante la comunicación de equipo quirúrgico para entrar en CEC con valores óptimos de TCA, además de una monitorización rigurosa del mismo, sobretodo en momentos que afecten la cascada de coagulación como el recalentamiento y la deshidratación por exceso de hemofiltración. En nuestro caso, la múltiple repetición de dosis de heparina, antes de entrar en CEC para lograr un TCA óptimo (>700 s), nos llevó a decidir que para futuros casos administraremos como dosis de inducción 5 mg/kg.

En cuanto a la reversión de la heparina, solo fue necesario administrar 100 mg de protamina versus 308 mg de heparina, lo que correspondió a una reversión parcial de la misma se obtuvo inmediatamente valores base de TCA, por lo que es recomendable adoptar esta conducta en concordancia como lo muestran otras experiencias reportadas, incluso el considerar no revertir la protamina.¹²

CONCLUSIÓN

Los pacientes con síndrome antifosfolípido corresponden a aquellos pacientes pertenecientes a las enfermedades raras que desafían el manejo de la anticoagulación en circulación extracorpórea. Es importante el conocimiento del comportamiento de estos pacientes en CEC, entendiendo que aunque sus pruebas previas de coagulación están alteradas estos pacientes son protrombóticos. Una adecuada heparinización en CEC, con dosis por anestesia de 5 mg/kg, más dosis de heparina en la ceba, estricto control del TCA y mantenimiento del mismo hacia niveles altos o constantes, y el control de los niveles de concentración heparina con Hepcon son esenciales. La tromboelastografía, aunque no comúnmente realizada, puede aportar datos acerca del estatus protrombótico o no del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The portal of rare diseases and orphan drugs.[Internet]. [Citado en 12 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN
2. Cortés F. Las enfermedades raras. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26(4):425-431.
3. Sharma, V. K., Chaturvedi, R., Manoj Luthra, V. Antiphospholipid syndrome, cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. Annals of cardiac anaesthesia, 2011;14(2):146-49.
4. Santamaría-Alza, Yeison. Mecanismos fisiopatológicos del síndrome

antifosfolípidos. Médicas UIS. 2015; 27(1):43-50. Universidad Industrial de Santander.

5. Esmon NL, Safa O, Smirnov MD, Esmon CT. Antiphospholipid antibodies and the protein C pathway. *J Autoimmun.* 2000;15(2):221-5.

6. Levine, J. S., Branch, D. W., & Rauch, J. The antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine.* 2002;346(10):752-76.

7. Lockshin, M. D., Erkan, D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *The New England journal of medicine.* 2003;349(12):1177-79.

8. Karen A Breen, Beverley J Hunt. The Utility of Thromboelastography (TEG) In the Management of Patients with Isolated Antiphospholipid Antibodies (aPL) or Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS). *Blood.* 2010;116(21): 3179.

9. Crowl, A., Schullo-Feulner, A., Moon, J. Y. Warfarin monitoring in antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. *The Annals of pharmacotherapy.* 2014;48(11):1479-83.

10. Natalie H Wallace, Anne Dumont, Adrienne Burns, Tormey A Christopher,

Henry M Rinder, Martin A Kriegel, et al. Thromboelastography in the Characterization of Coagulation Status in Antiphospholipid Syndrome. *Blood.* 2016;128(22): 4983.

11. Ciocca, R. G., Choi, J., & Graham, A. M. Antiphospholipid antibodies lead to increased risk in cardiovascular surgery. *American journal of surgery.* 1995;170(2):198-200.

12. Ibrahim W, Nakia H, Stephen M, Bruce S, Bryan W, William P. A Patient With Remote Heparin-Induced Thrombocytopenia and Antiphospholipid Syndrome Requiring Cardiopulmonary Bypass: Do Current Guidelines Apply? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;23(2):256-60.

13. Tomomi Nakajima, Hideyuki Kato, Bryan J. Mathis, Yuji Hiramatsu, Hiroaki Sakamoto. TEG improves anticoagulation management during cardiopulmonary bypass complicated by antiphospholipid syndrome, *Journal of Cardiac Surgery.* 2020;35(6):1354-56.

Fecha de recepción: 20 de noviembre de 2020.

Fecha de aceptación: 10 de diciembre de 2020.