

Manejo de la resistencia y la sensibilidad de la heparina en circulación extracorporea (CEC)

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a la heparina durante la cirugía cardiaca, se define como la incapacidad de una adecuada dosis de heparina para aumentar el tiempo de coagulación activado (TAC) hasta el nivel deseado. El fracaso para alcanzar el objetivo de TAC plantea la preocupación de que el paciente no está totalmente anticoagulado y la iniciación de la circulación extracorpórea puede dar lugar a una activación excesiva del sistema hemostático.

La CEC se asocia con una activación muy importante del sistema hemostático, no solo por el contacto de la sangre con el circuito, sino también por la retransfusión de sangre del campo quirúrgico y que se expone al aire, las microembolias en las células endoteliales, la reducción potencial de las proteínas, etcétera. Toda esta actividad hemostática elevada asociada en la CEC puede inducir a una reacción inflamatoria sistémica y dar lugar a complicaciones tales como la hemorragia, la trombosis postoperatoria y la disfunción de órganos.^{1,2}

Las alteraciones resultantes incluyen: 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. Esta compleja acción de los diferentes sistemas induce a una coagulopatía, caracterizada por coagulación microvascular, disfunción plaquetaria y fibrinólisis aumentada.

Por todo ello uno de los factores más importantes para el éxito de la CEC es conseguir una anticoagulación adecuada. La heparina proporciona el efecto anticoagulante necesario para evitar dichos efectos y sigue siendo el anticoagulante más usado durante la CEC.

La heparina sola no tiene ningún efecto anticoagulante directo, pero potencia la actividad de la antitrombina (AT, anteriormente AT-III), un inhibidor de la proteasa sérica endógena que se une irreversiblemente a diversas enzimas coagulantes, tales como la trombina y el factor Xa.

No obstante, la respuesta anticoagulante de los pacientes a las dosis de heparina es variable.³ En este sentido, sabemos que influyen factores individuales y factores generales. Entre los primeros cabe destacar el déficit de antitrombina III, así como otras situaciones individuales de resistencia a la heparina. Por otra parte, en la respuesta anticoagulante, también influyen factores generales tales como la administración de diferentes fármacos, las situaciones de sepsis (endocarditis), la hipotermia y la hemodilución, entre otros.

Todos estos factores han hecho imprescindible la utilización de diferentes sistemas de monitorización de la actividad de la heparina durante la CEC en un intento de adecuar las dosis a niveles necesarios y eficaces.



K. Eiguren Goitz

Perfusionista

Equipo de perfusión. Servicio de Cirugía Cardíaca.
Hospital Universitario de Basurto, H.U.B. Bilbao

M. S. García Asenjo

Perfusionista

Equipo de perfusión. Servicio de Cirugía Cardíaca.
Hospital Universitario de Basurto, H.U.B. Bilbao

Correspondencia:

Kesare Eiguren Goitz.

Hospital Universitario de Basurto

Pabellón Allende. Equipo de Perfusiones Cirugía Cardíaca

Avda. Montevideo nº 18, 48013. Bilbao, Bizkaia

Tel.: +34 944006307

e-mail: ksr_eiguren@hotmail.es

Recibido: marzo de 2015

Aceptado: septiembre de 2015

En general, podemos disponer de dos tipos de test para evaluar su actividad:

- Aquellos que miden de forma indirecta el estado de la coagulación; por ejemplo, el tiempo de coagulación activado TAC y el tiempo de trombina (con dosis elevadas de heparina).
- Test que miden la concentración de heparina circulante.

Ambos métodos tienen sus limitaciones. Por una parte, los test que miden el estado de la coagulación no presentan una correlación lineal con las dosis de heparina administradas, debido, entre otros, a los factores de variabilidad anteriormente expuestos. Por otra parte, la heparina circulante en sangre, sin unirse a la antitrombina III, representa un pequeño papel en la anticoagulación del paciente, por lo que tampoco los test que miden este parámetro, utilizados de forma aislada, ofrecen una relación lineal clara entre la dosis de heparina que se administra a cada paciente y su efecto antes de entrar en CEC.

Por todos estos motivos es importante mantener dosis adecuadas de heparina sobre todo en CEC prolongadas en las que, por la hemodilución y la hipotermia, el tiempo de coagulación activado (TCA) puede estar falsamente alargado y se tiende a reducir la dosis de heparina; además, durante la CEC, la actividad de la AT disminuye dramáticamente, cayendo un 40% a 50% por debajo de los niveles basales preoperatorios.⁴

Conseguir la anticoagulación adecuada se convierte en un reto mayor cuando nos encontramos ante una respuesta reducida a la dosis inicial de heparina. Aunque la deficiencia de antitrombina generalmente puede ser el mecanismo principal de la resistencia a la heparina, las razones son un tanto complejas y multifactoriales, por lo que durante la CEC el efecto anticoagulante de la heparina es variable. (Tabla I) Debido a ello, no queda claro si la reducción de la respuesta medida por el TAC representa una anticoagulación inadecuada.

Sin embargo, la estandarización de la práctica establece la elección de la medición del ACT para evaluar la anticoagulación adecuada antes de la CEC, esto también se refleja en la incidencia de la resistencia a la heparina descrita por distintos autores, encontrándonos con una variabilidad de entre 3 y hasta 26 %, ⁶ según el TAC objetivo. Están descritos hasta un 22% de pacientes con incapacidad de lograr la anticoagulación en circulación extracorpórea.⁵

Se conocen una serie de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de la resistencia o sensibilidad a la heparina. (Tabla II y III)

La reducción adquirida de concentraciones de plasma de ATIII, en el perioperatorio, han sido atribuidas al uso de heparina antes de la cirugía y cada vez son mayores los pro-

cesos en los que están indicados la administración de heparina previa a la CEC, por lo que es muy probable que este tipo de pacientes sea cada vez más frecuente en nuestro entorno.

Esta disminución de la respuesta a la heparina, se asocia a una mayor necesidad de terapia anticoagulante durante la CEC, con trastornos de la coagulación y con un aumento de sangrado en el postoperatorio inmediato, lo que indica que la disminución de la sensibilidad a la heparina se extiende más allá del episodio inicial de la heparinización.⁷

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, en nuestro entorno son pocos los casos detectados, no obstante es un tema que dentro de nuestro colectivo siempre está presente y dada la poca frecuencia de los casos es necesario disponer de un protocolo que ayude a seguir las recomendaciones.

OBJETIVOS

Ser conscientes de esta situación y la adopción de las medidas adecuadas oportunas evitará consecuencias catastróficas y servirá para:

- Consensuar las intervenciones destinadas a lograr el objetivo del TAC.
- Proporcionar un margen adecuado de seguridad en lo que respecta a la actuación ante la aparición de la resistencia a la heparina previa a la circulación extracorpórea.
- Disminuir la variabilidad de las actuaciones ante la aparición de la resistencia a la heparina.
- Disponer de guía adecuada para la gestión de la resistencia a la heparina.

GESTIÓN DE LA RESISTENCIA A LA HEPARINA:

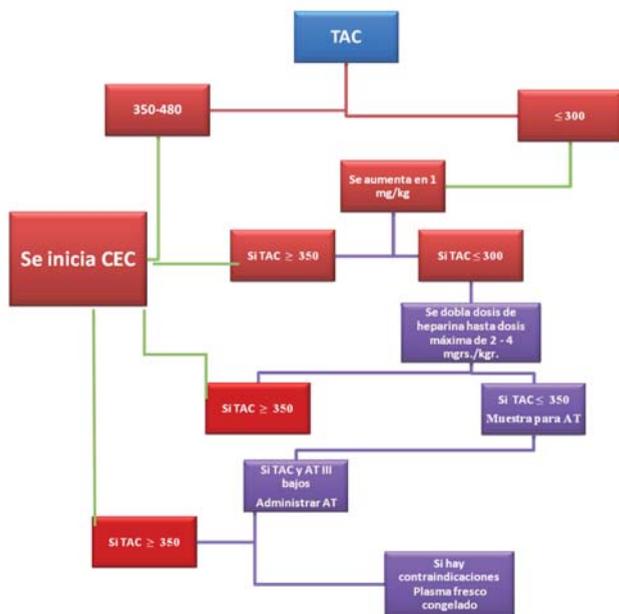
La controversia actual en cuanto al tratamiento de estas situaciones está entre la utilización de plasma fresco congelado o la administración de AT, sin que esté demostrado con cual se obtienen mejores resultados. (Tabla IV)

Generalmente la utilización de plasma fresco congelado (PFC) es la que más se ha utilizado hasta la fecha, sin que existan estudios que demuestren su mayor eficacia, estos estudios están más a favor de la utilización de AT como una opción segura, eficaz y eficiente. La administración de PFC puede resolver algunos casos de resistencia a la heparina, sin embargo, hay que tener en cuenta los eventos adversos relacionados con las transfusiones y que el tiempo en la obtención del mismo prolonga el tiempo de la intervención.

Por otra parte, los que defienden la utilización de la AT exponen ventajas como la disminución del volumen añadido, la disminución del tiempo intraoperatorio y la disminución del riesgo de la transmisión viral, aunque los mismos sean más caros.

El PFC puede no restaurar el TAC a niveles terapéuticos con heparinización adecuada, pero la AT es eficiente, con beneficios que incluyen la administración de volúmenes más bajos, menos riesgo de LPART y menos riesgo de infecciones relacionadas con la transfusión.⁸

PROCOLO

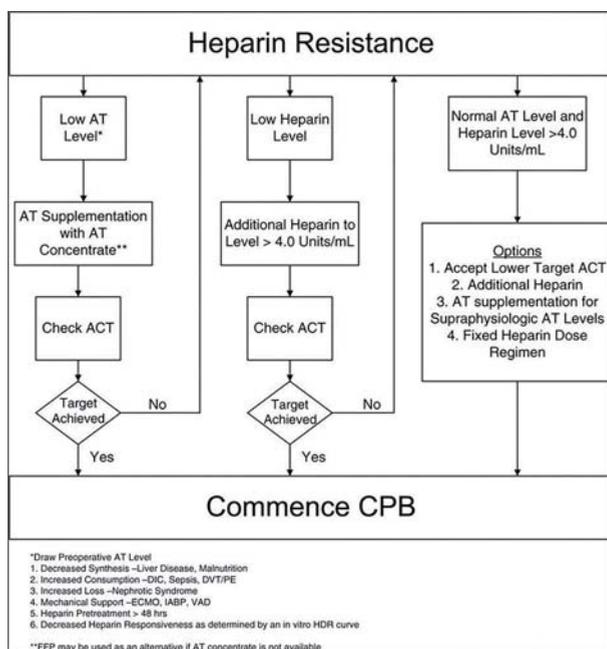


ADMINISTRACIÓN DE LA HEPARINA Y SU POSTERIOR CONTROL

1. Se extrae muestra basal de TCA del paciente.
2. El/La perfusionista calcula cantidad de heparina necesaria (según curva dosis respuesta) a poner en dosis única. Se administra bolo de inducción de heparina a través de catéter venoso central o directa en aurícula derecha justo antes de la canulación.
3. Se extrae una muestra de sangre para el control de TCA a los 2-3 minutos.
 - a. Si el TCA esta en valores adecuados, «zona segura» (en nuestro centro de 350-480), se comienza la CEC. Una vez instaurada la CEC, se extrae otra muestra, tras la cual, si los niveles se mantienen, se procede a sacar muestras cada 20 minutos. Llegando a añadir heparina (50mg) cuando el TCA disminuye por debajo de los umbrales «seguros».
 - b. En caso de no alcanzar el TCA deseado, se añade más heparina, pudiendo llegar hasta los 2-4mg/kg de peso.

4. Se vuelve a sacar control TCA.
 - a. Si hemos alcanzado las cifra deseada, se comienza CEC.
 - b. Si el TCA es inferior al deseado, se añade más heparina, se avisa a cirugía y se saca muestra de sangre para determinar ATIII. Hay que ponerse en contacto con el servicio de hematología para transmitir la necesidad de conocer el resultado con urgencia.
5. Se vuelve a sacar control de TCA.
 - a. Si hemos alcanzado la cifra deseada, se comienza CEC.
 - b. En caso de que tanto el TCA como el nivel de AT sean bajos, se administraría PFC o ATIII.
 - c. Si el nivel de AT III es normal, el TCA sigue estando bajo y hemos añadido la dosis máxima de heparina:
 - i. Valorar bajar el TCA que tenemos de umbral.
 - ii. Añadir heparina.
 - iii. Añadir AT consiguiendo valores superiores a los fisiológicos.
 - iv. Régimen de dosis fija de heparina.

Figura 1. Resistencia a la heparina



Fuente: Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance: Management During Cardiopulmonary Bypass. Anesth Analg. 2013;116:1210-22.

REFERENCIAS

1. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. Ann Thorac Surg. 2001;72:S1821-S1831.

- Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004;30:1873-1881.
- Gomar C, Mata MT, Pomar JL. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª Ed. Madrid: Asociación Española de Perfusionistas.
- Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, Nakano M, Kurosawa H. Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:799-804.
- Bharadwaj J, Jayaraman C, Shrivastava R. Heparin resistance. *Lab Hematol.* 2003;9(3):125-31.
- Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance: Management During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg.* 2013;116:1210-22. doi: 10.1213/ANE.0b013e31827e4e62. PMID: 23408671.
- Staples MH, Dunton RF, Karlson KJ, Leonardi HK, Berger RL. Heparin resistance after preoperative heparin therapy or intraaortic balloon pumping. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1211-1216. doi: 10.1016/0003-4975(94)91359-5.
- Beattie GW, Jeffrey RR. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2014;18:117-120. doi: 10.1093/icvts/ivt327.
- Spieß BD. Treating Heparin Resistance With Antithrombin or Fresh Frozen Plasma. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:2153-2160. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.037.
- Anderson JAM, Saenko EL. Editorial I: Heparin resistance. *Br. J. Anaesth.* 2002;88:467-469. doi: 10.1093/bja/88.4.467.

Tabla I. Variabilidad de la incidencia según objetivo TAC

Reference	Heparin-loading dose	Target ACT	Incidence of heparin resistance
Avidan et al. ⁴	400 U/kg	480 s	66/193 (18%)
Avidan et al. ⁵	400 U/kg	480 s	54/296 (13%)
Ranucci et al. ⁶	300 U/kg	480 s	104/500 (21%)
Ranucci et al. ⁷	Not stated	One or more ACT <400 s after heparinization, or the need for AT administration	53/200 (26%)
Staples et al. ⁸	500 U/kg	480 s	949/4280 (22%)
Koster et al. ⁹	500 U/kg	480 s	Not reported
Williams et al. ¹⁰	450 U/kg	480 s (or 600 s if using aprotinin)	85/2270 (4%)
Lemmer et al. ¹¹	600 U/kg	600 s (patients aprotinin treated)	Not reported

ACT = activated clotting time; AT = antithrombin.

Fuente: Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance: Management During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg.* 2013;116:1210-22.

Tabla II. Causas asociadas con resistencia a la heparina

Causas	Comentario
Recién nacido	Niveles de Antitrombina III 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 Antitrombina III congénita	40-60% de la concentración de Antitrombina III normal
Tipo I	Síntesis reducida de normal/anormal de Antitrombina III
Tipo II	Defecto molecular dentro de la molécula de Antitrombina III
Deficiencia de Antitrombina III adquirida	< 25% de las concentraciones de Antitrombina III
Pre-eclampsia	Niveles inalterados en el embarazo normal
Cirrosis	Síntesis de proteína disminuida
Síndrome nefrótico	Excreción urinaria aumentada de Antitrombina III
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Consumo aumentado de Antitrombina III
Pre-tratamiento con heparina	85% de concentración de Antitrombina III normal dado por la claridad acelerada
Terapia con estrógenos	Síntesis de proteína disminuida
Terapia con drogas citotóxicas (l-asparaginasa)	Síntesis de proteína disminuida

Fuente: Lespron Robles Mdel C, Molina Méndez J. Terapia anticoagulante en la circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex.* 2007 Oct-Dec;77 Suppl 4:S4-185-93.

Tabla III. Factores de riesgo de resistencia a la heparina durante Circulación Extracorpórea (CEC)

Factor	Probabilidad Resistencia a la heparina RH (%)
Antitrombina [AT] ≤ 60%	57 %
Heparina preoperatoria subcutánea	37 %
Heparina preoperatoria intravenosa	32 %
Plaquetas ≥ 300.000/mm ³	31 %
Edad ≥ 65 años	20 %

Fuente: Ranucci M, Isgrò G, Cazzaniga A, Soro G, Menicanti L, Frigiola A. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 1999 Nov;14(6):437-42.

Tabla IV. Best evidence papers

Author, date, journal and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
Spiess <i>et al.</i> (2008), <i>Ann Thorac Surg</i> , USA Systematic review (level 1)	Systematic review of the literature Search was performed using MEDLINE and PubMed databases between 1975 and 2006 Keywords used: HR, AT, recombinant human AT and FFP. Additional studies were identified from references cited in publications found using the search terms and also in published review articles No prospective clinical trials to date have evaluated the use of FFP in treating heparin resistant patients	ACT Mean heparin dose Time to achieve bypass ACT Safety	Paucity of evidence for FFP in managing HR during cardiac surgery, one retrospective study, one <i>in vitro</i> study and three case reports AT administration better studies but patients who are not AT deficient with RH may not benefit from AT administration Risk of viral transmission or vCJD with FFP Volume load: – 1 IU of AT = amount of AT in 1 ml of plasma – 500 IU AT = 10 ml – 500 IU FFP = 500 ml Retrospective review of TRALI deaths by USFDA FFP was implicated in 50% Cost: – 500 IU AT \$840 – 500 IU FFP \$110	FFP may not resolve all cases of HR Significant time delay for FFP Transfusion related injuries more likely with FFP
Sabbagh <i>et al.</i> (1984), <i>Ann Thorac Surg</i> , USA Non-randomized controlled cohort (level 3)	44 patients for cardiopulmonary bypass 20 patients ACT < 300 after first dose of Heparin 11 patients extra heparin to 600 units/kg 9 patients 2 FFP and supplemental heparin	ACT	FFP restored heparin ACT response curve 2 FFP increased ACT from 417 [±60] to 644 [±71]	Initial cohort report showing rise in ACT following FFP administration

(Continúa)

Tabla IV. (Continuación)

Author, date, journal and country Study type (level of evidence)	Patient group	Outcomes	Key results	Comments
Williams <i>et al.</i> (2000), Ann Thorac Surg, USA Prospective RCT (level 2)	85 patients ACT <480 after 450 U/kg of heparin Randomized to receive either 1000 IU AT or additional heparin Patients crossed over groups if ACT not satisfactory	Failure of therapy ACT Total heparin used Dosing cycles (marker for time to acceptable ACT)	Heparin dose: – AT GP 638 ± 173 – Heparin GP 869 ± 188 <i>P</i> < 0.00001 Failure of therapy: – AT 2/44 (5%) – Heparin 13/41 (32%) <i>P</i> = 0.001 Dosing cycles: – AT 1.09 ± 0.42 – Heparin 1.95 ± 0.83 <i>P</i> < 0.0001	Patient who required one additional dose of heparin, then FFP followed by an ACT minimum extra time is 40 min Acquired AT deficiency likely cause of HR AT concentrate faster, avoids volume overload and transfusion related injury from FFP No postoperative benefit identified
Lemmer <i>et al.</i> (2002), J Thorac Cardiovasc Surg, USA Prospective observational trial (level 2)	53 aprotinin treated patients HR defined as ACT < 600 after 600 IU/kg heparin	ACT Heparin dose response relationship (HRRR) HRRR = [post-heparin ACT – baseline ACT]/whole blood heparin concentration	Mean ACT: – Pre-AT 492 – Post-AT 789 HRRR: – Pre-AT 37 s/IU ml – Post-AT 69 s/IU ml <i>P</i> < 0.0001	45 patients received 500 IU AT, 8 patients received 1000 IU AT Only 1 patient did not achieve the target ACT Heparin resistance is associated with subnormal activity of AT in majority of patients Treating with AT results in a significant increase in ACT
Conley <i>et al.</i> (1998), J Extra Corpor Technol, USA Retrospective review (level 3)	311 patients Group 1 (n = 109) HR treated with more heparin Group 2 (n = 100) HR, treated with AT Group 3 (n = 102) control no HR	Intensive care unit stay, 24 h chest tube drainage, blood and blood product usage, postoperative coagulopathy, reoperation for bleeding	No significant differences for postoperative coagulopathy and reoperation Chest drainage Group 2 (419.37, ±72.96) when compared with Group 1 (782.88, ±360.94) and Group 3 (766.67, ±407.56)	Early treatment with AT and aminocaproic acid may decrease blood loss Giving AT did not affect any post outcomes
Avidan <i>et al.</i> (2005), Anaesthesiology, 14 European and US centres Double blind, placebo-controlled, multicentre trial (level 1)	Recombinant human AT (rhAT) 54 patients randomized HR = ACT <480 s after 400 IU/kg heparin Randomization to receive 75 IU/kg of rhAT or placebo 27 rhAT 27 placebo	ACT post-treatment Additional heparin requirement during cardiopulmonary bypass FFP transfusion	ACT 5 min after treatment: rhAT 601, Placebo 442, <i>P</i> < 0.001 Additional heparin: rhAT 46%, placebo 78%, <i>P</i> = 0.02 FFP transfusion intraoperative: rhAT 19%, placebo 81%, <i>P</i> < 0.001 FFP transfusion in hospital: rhAT 48%, placebo 85%, <i>P</i> = 0.009	HR was caused by a relative AT deficiency in the majority of patients Two units of FFP did not restore AT activity to the normal range rhAT patients had a higher chest tube drainage rate than placebo, this may have been due to heparin rebound

Fuente: Beattie GW, Jeffrey RR. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Jan;18(1):117-20. doi: 10.1093/icvts/itv327. Epub 2013 Sep 7. Disponible en: <http://icvts.oxfordjournals.org/content/18/1/117/T1.expansion.html>.