

CASO CLINICO

Bivalirudina e chirurgia cardiaca: descrizione di due casi clinici

Sabina Caciolli, Domenico Prisco, Pierluigi Stefano

U.O. di Cardiocirurgia, Centro Emostasi e Trombosi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Key words:
Bivalirudin;
Cardiac surgery;
Heparin-induced
thrombocytopenia.

Immune reactions to heparin and in particular heparin-induced thrombocytopenia are not rare and potentially fatal complications of heparin treatment. These conditions are frequently underdiagnosed in cardiac surgery. Moreover, few data are available in the literature about the use of alternative anticoagulants to heparin in this setting. We describe the successful use of bivalirudin in 2 patients with hypersensitivity to heparin who underwent cardiac surgery.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (5): 372-374)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 3 ottobre 2007; nuova stesura il 27 novembre 2007; accettato il 28 novembre 2007.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Sabina Caciolli

Via Ivo Lazzeri, 65
50012 Bagno a Ripoli (FI)
E-mail:
sabinacaciolli@tele2.it

Introduzione

Le condizioni di allergia all'eparina e la diagnosi di trombocitopenia da eparina (sindrome HIT) hanno portato alla ricerca e all'impiego in cardiocirurgia di sostanze ad azione anticoagulante dotate di diverso potere antigenico rispetto all'eparina. Differenze nella farmacocinetica, limitati strumenti di monitoraggio e difficoltà di reversibilità restringono il campo degli anticoagulanti impiegati. In letteratura esistono diverse segnalazioni sull'impiego della bivalirudina¹⁻³. Tuttavia, le descrizioni di casi di chirurgia non coronarica restano ancora isolate⁴ e non esistono studi randomizzati al riguardo.

Descrizione dei casi

Riportiamo la nostra esperienza riguardante 2 casi presentatisi all'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, per correzione chirurgica di patologia valvolare.

Caso 1

Il primo caso è rappresentato da una donna di 77 anni portatrice di insufficienza mitralica da prollasso e rottura di corda tendinea per il lembo posteriore. La paziente aveva presentato in passato una sindrome HIT con positività degli anticorpi antifattore piastrinico 4. In profilassi eparinica per una frattura di femore era stata dimostrata un'importante riduzione del numero delle piastrine (46 000 vs 190 000/mm³ al rico-

vero) in associazione ad estesa trombosi dell'aorta addominale sottorenale, iliaca e femorale comune bilateralmente che aveva richiesto trattamento chirurgico; era stata dimostrata inoltre trombosi venosa profonda ileo-femoro-poplitea sinistra. Come antitrombotici erano stati impiegati dapprima dermatansolfato e poi acenocumarolo, sospesi e sostituiti con posizionamento di filtro cavale per l'insorgenza di ematoma retroperitoneale.

Al momento del ricovero presso la nostra Unità, la paziente si presentava in discrete condizioni generali; l'emoglobina era 13.5 g/dl, le piastrine 198 000/mm³, l'*international normalized ratio* 1.0 con tempo di tromboplastina parziale attivata 31.6 s; i valori di creatinina plasmatica erano normali (0.9 mg/dl). La coronarografia dimostrava coronaropatia monovasale; la paziente è stata quindi sottoposta ad intervento di valvuloplastica mitralica mediante resezione quadrangolare del lembo mitralico posteriore ed impianto di anello e bypass aortocoronarico con vena safena su arteria coronaria destra.

Caso 2

Il secondo caso è rappresentato da una donna di 80 anni, affetta da epatite C, sottoposta in passato a mastectomia con svuotamento ascellare per eteroplasia e successivamente a chemio- e radioterapia. La paziente, con dimostrazione di pregressa orticaria diffusa e grave in seguito a somministrazione di eparina e portatrice di stenosi valvolare aortica da alcuni anni, era stata inviata alla chirurgia perché sintomatica

per dispnea. Alla coronarografia preoperatoria non stenosi coronariche. La paziente è stata quindi sottoposta a sostituzione valvolare aortica con protesi biologica.

In entrambi i casi non è stata impiegata eparina preoperatoriamente; né eparina è stata impiegata nei lavaggi; sono stati utilizzati per il monitoraggio cateteri non trattati con eparina. Entrambi gli interventi sono stati eseguiti in sternotomia mediana, con l'ausilio della circolazione extracorporea (CEC). Per questa, è stata impiegata una pompa centrifuga non occlusiva.

Dopo la sternotomia mediana, 10 min prima della cannulazione standard è stata somministrata bivalirudina (bolo 110 mg e.v. seguito da infusione di 2.5 mg/kg/h). Un bolo di 50 mg di bivalirudina è stato aggiunto al circuito del *priming* della CEC. L'attività anticoagulante è stata seguita mediante monitoraggio del tempo di coagulazione attivato con test al caolino con strumento Hemochron (Cremascoli&Iris, Milano, Italia) per misurazioni standard e modificate. Le misurazioni sono state eseguite di base, ogni 10 min dall'inizio della CEC e dopo il termine di questa e la velocità di infusione è stata regolata così da ottenere un tempo di coagulazione attivato >400 s. In regime di anticoagulazione accettabile, la CEC è stata iniziata e condotta regolarmente in lieve ipotermia (34°C di temperatura rettale). È stato impiegato un sistema di lavaggio continuo del circuito da cardioplegia in modo da evitare la stagnazione di sangue e si è impiegato un sistema di aspirazione del sangue dal campo con reinfusione al paziente.

Nel primo caso il tempo di clampaggio è stato di 81 min; nel secondo di 35 min; i tempi di CEC sono stati rispettivamente 100 e 42 min. Dieci minuti dopo il termine della CEC è stata sospesa l'infusione di bivalirudina.

Entrambe le pazienti sono state divezzate con successo dalla CEC e senza necessità di supporto inotropo. Circa 30 min dopo il termine è stata ottenuta soddisfacente emostasi e si è potuto procedere alla chiusura del pericardio e del torace. Nel postoperatorio non è stata impiegata eparina ed un'adeguata anticoagulazione è stata ottenuta con la somministrazione di acenocumarolo, iniziato immediatamente dopo la rimozione dei drenaggi (cioè in prima giornata postoperatoria). Non è stata associata bivalirudina in questa fase perché il rischio tromboembolico legato a valvuloplastica mitralica e sostituzione valvolare aortica con protesi biologica è stato giudicato più basso rispetto al rischio emorragico associato a doppia anticoagulazione, anche in considerazione della piastrinopenia post-CEC. Non sono state osservate complicanze di rilievo; in particolare non è stata necessaria alcuna revisione per sanguinamento e non sono stati osservati processi trombotici. Entrambe le pazienti sono state dimesse in quinta giornata in Riabilitazione dove non sono stati registrati eventi significativi.

Al controllo a 3 mesi dall'intervento entrambe le pazienti sono risultate asintomatiche, in buone condi-

zioni generali, in grado di svolgere le comuni attività quotidiane.

Discussione

Reazioni immunomediate all'eparina non sono rare in cardiocirurgia. In particolare, l'incidenza di sindrome HIT è riportata tra l'1 e il 5% con complicanze trombotiche fino al 35% dei casi⁵. Tuttavia, la HIT spesso è trascurata e non riconosciuta nella pratica clinica, probabilmente perché non tutti i casi evolvono verso quadri gravi. Inoltre, spesso i trattamenti sono di breve durata e la sospensione della terapia consente l'autolimitazione del processo. Infine la piastrinopenia sovente viene attribuita ad altre cause⁶. D'altra parte in Cardiocirurgia esiste la stringente necessità di un'adeguata anticoagulazione per la conduzione della CEC che ha portato all'impiego di alternative all'eparina.

L'aumentato rischio emorragico segnalato in letteratura con l'impiego di lepirudina in associazione alla CEC⁷ ci ha fatto propendere per l'impiego della bivalirudina. Analogo semisintetico dell'irudina, la bivalirudina è un inibitore diretto della trombina che, somministrato per via endovenosa, va incontro a degradazione proteolitica ed ha emivita breve (25 min)⁸. L'impiego della bivalirudina è approvato per gli interventi di angioplastica percutanea e nel trattamento delle sindromi coronariche acute⁹. Alcune descrizioni di casi in letteratura e due studi randomizzati multicentrici hanno confrontato l'impiego di bivalirudina vs eparina in pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico in CEC⁹⁻¹¹ ed anche in pazienti sottoposti a chirurgia coronarica a cuore battente senza l'ausilio della CEC¹². Gli endpoint primari sono stati sopravvivenza, libertà da infarto miocardico o necessità di ripetuta rivascolarizzazione. Endpoint secondari sono stati mortalità, necessità di trasfusioni, perdita di sangue a 24 h, tempo di intervento. I risultati in termini di outcome precoci (7 giorni, 30 giorni, 12 settimane di follow-up) sono stati sovrapponibili nei due gruppi in tutti gli studi. Peraltro viene segnalata un'incidenza di ictus più bassa nel gruppo trattato con bivalirudina rispetto ad eparina nei pazienti trattati a cuore battente (0 vs 5.5%; $p = 0.05$)¹². In ogni caso, diversi autori concordano sulla necessità di evitare la stasi ematica e di prestare la massima attenzione alla gestione medica intraoperatoria per ottenere la massima possibilità di successo con l'impiego di bivalirudina durante il bypass cardiopolmonare⁹.

Scarse segnalazioni esistono in letteratura riguardo all'impiego della bivalirudina in chirurgia non coronarica⁴. Recentemente alcuni autori hanno riportato l'impiego della bivalirudina in casi di chirurgia cardiaca complessa¹³. Un paziente di 42 anni precedentemente operato secondo la procedura di Ross è stato sottoposto a sostituzione protesica della valvola aortica per endocardite impiegando bivalirudina per la presenza di anticorpi antifattore piastrinico 4.

La nostra esperienza, seppure limitata, si aggiunge alle segnalazioni presenti in letteratura sull'impiego della bivalirudina in luogo dell'eparina in cardiocirurgia. I dati sulla chirurgia valvolare e complessa sono ancora scarsi. I dati riguardanti la chirurgia coronarica sia in CEC che a cuore battente appaiono comunque incoraggianti a tal punto da spingere alcuni autori a concludere che sono auspicabili ulteriori studi per stabilire se la bivalirudina possa essere superiore all'eparina in cardiocirurgia⁹⁻¹¹.

D'altro canto il non raro rischio di sottovalutazione della diagnosi di piastrinopenia indotta da eparina potrebbe portare alla necessità di una maggiore attenzione ed a facilitare l'impiego su più larga scala dei test immunoenzimatici⁵. Le opzioni terapeutiche potrebbero quindi aprirsi all'impiego anche in cardiocirurgia di nuovi farmaci dotati di un migliore profilo di sicurezza anche in termini di rischio emorragico⁵.

Riassunto

Reazioni immunomediate all'eparina e in particolare la trombocitopenia da eparina sono complicazioni non rare e potenzialmente fatali della terapia eparinica. Queste condizioni passano frequentemente non diagnosticate in cardiocirurgia. Inoltre, sono presenti ancora scarsi dati in letteratura circa l'impiego di alternative all'eparina in questo campo. Descriviamo l'impiego con successo di bivalirudina in 2 casi di pazienti con ipersensibilità all'eparina sottoposti a chirurgia cardiaca.

Parole chiave: Bivalirudina; Chirurgia cardiaca; Trombocitopenia da eparina.

Bibliografia

1. Davis Z, Anderson R, Short D, Garber D, Valgiusti A. Favorable outcome with bivalirudin anticoagulation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 264-5.
2. Bott JN, Reddy K, Krick S. Bivalirudin use in off-pump myocardial revascularization in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 273-5.
3. Koster A, Spiess B, Chew DP, et al. Effectiveness of bivalirudin as a replacement for heparin during cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 93: 356-9.
4. Cain RL, Spiess BD, Nelson M, Deanda AJ Jr, McCarthy HL, Green JA. Bivalirudin anticoagulation for a patient with hypercoagulable immune syndromes undergoing mitral valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2308-10.
5. Prisco D. Heparin-induced thrombocytopenia: a brief update in an Italian perspective. *Recenti Prog Med* 2007; 98: 452-6.
6. Blakeman B. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a cardiovascular surgeon's perspective. *Semin Hematol* 1999; 36 (1 Suppl 1): 37-41.
7. Riess FC, Poetzsch B, Madlener K, et al. Recombinant hirudin for cardiopulmonary bypass anticoagulation: a randomized, prospective, and heparin-controlled pilot study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 233-8.
8. Sciulli TM, Mauro VF. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1028-41.
9. Wasowicz M, Vegas A, Borger MA, Harwood S. Bivalirudin anticoagulation for cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Can J Anaesth* 2005; 52: 1093-8.
10. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 533-9.
11. Koster A, Dyke CM, Aldea G, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: results of the CHOOSE-ON trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 572-7.
12. Smedira NG, Dyke CM, Koster A, et al. Anticoagulation with bivalirudin for off-pump coronary artery bypass grafting: the results of the EVOLUTION-OFF study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 686-92.
13. Huebler M, Koster A, Buz S, et al. Cardiopulmonary bypass for complex cardiac surgery using bivalirudin anticoagulation in a patient with heparin antibodies. *J Card Surg* 2006; 21: 286-8.