

DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1035>

# Adición de una infusión de Tirofiban a heparina en caso de resistencia intraoperatoria a la heparina asociada al Síndrome de Marfan

## *The addition of Tirofiban infusion to heparin for intraoperative heparin resistance associated with Marfan Syndrome*

Maria José Fernandez-Turizo<sup>a</sup> , David Benavidez-Zora<sup>b</sup> , Augusto Enrique Anaya-Hoyos<sup>c</sup>, Sebastian Portillo-Gómez<sup>b</sup>, Hernán Darío Castro-Arias<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Clínica El Rosario. Medellín, Colombia.

<sup>b</sup> Clínica Medellín Grupo Quironsalud. Medellín, Colombia.

<sup>c</sup> Clínica las Américas. Medellín, Colombia.

<sup>d</sup> Programa de Anestesiología Cardiovascular, Universidad CES. Medellín, Colombia.

**Correspondencia:** Calle 20 No. 2 sur-185. Clínica El Rosario. Medellín, Colombia.

**Cómo citar este artículo:** Fernandez-Turizo MJ, Benavidez-Zora D, Anaya-Hoyos AE, Portillo-Gómez S, Castro-Arias HD. The addition of Tirofiban infusion to heparin for intraoperative heparin resistance associated with Marfan Syndrome. Colombian Journal of Anesthesiology. 2022;50:e1035.

**Email:** [marijfdz@hotmail.com](mailto:marijfdz@hotmail.com)

### Resumen

El síndrome de Marfan clásicamente se presenta con aneurismas de la raíz de la aorta. La ectasia aórtica produce alteraciones en el flujo sanguíneo que influyen sobre el comportamiento de los factores de la coagulación y la actividad de las plaquetas. También se ha reportado resistencia a la heparina asociada al Síndrome de Marfan en un menor número de pacientes, probablemente debido a deficiencia de antitrombina III (ATIII) o a diversas mutaciones. La aorta ascendente y la válvula aórtica se reemplazan con material protésico en los procedimientos Bentall- de Bonno. La resistencia a la anticoagulación durante circulación extracorpórea significa un enorme desafío tanto para los anestesiólogos, como para el equipo quirúrgico. Se observó resistencia a la heparina en un paciente con Síndrome de Marfan sometido a un procedimiento de Bentall. No había disponibilidad de concentrado ATIII y no aumentó el Tiempo de Coagulación Activada a pesar de las elevadas dosis de heparina. Se utilizó exitosamente un abordaje alterno de anticoagulación.

**Palabras clave:** Bypass cardiopulmonar; Heparina, Resistencia; Deficiencia de Antitrombina III; Anticoagulación; Inhibidores de la agregación plaquetaria; Anestesiología.

### Abstract

Marfan syndrome classically presents with aortic root aneurysms. Aortic ectasia causes diverse blood flow alterations, influencing the behavior of coagulation factors and platelet activity. Heparin resistance has also been reported associated with Marfan Syndrome in a small number of patients, probably due to antithrombin III (ATIII) deficiency or various mutations. The ascending aorta and the aortic valve are replaced with prosthetic material during Bentall- de Bonno procedures. Resistance to anticoagulation during extracorporeal circulation, represents a significant challenge for both anesthesiologists and the surgical team. Resistance to heparin was observed in a patient with Marfan syndrome undergoing a Bentall procedure. ATIII concentrate was not available, and ACT did not increase despite high doses of heparin. An alternate anticoagulation approach was used successfully.

**Key words:** Cardiopulmonary bypass; Heparin, Resistance; Antithrombin III Deficiency; Anticoagulation; Platelet Aggregation Inhibitors; Anesthesiology.

Read the English version of this article on the journal website [www.revcolanest.com.co](http://www.revcolanest.com.co)

Copyright © 2022 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.).

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## REPORTE DE CASO

Un hombre de 24 años con antecedentes de Síndrome de Marfan se presentó en el hospital con un aneurisma de 55 mm de la aorta ascendente que se extendía hasta el cayado de la aorta. El diagnóstico se confirmó mediante angio-tomografía y se planeó un procedimiento de corrección quirúrgica de Bentall- de Bono. Los exámenes de laboratorio preoperatorios mostraron una creatinina sérica elevada de 2,3 mg/dl, pero los demás valores fueron normales, incluyendo el recuento de plaquetas, PT, PTT, y nivel de fibrinógeno. El paciente pesa 46 kg con una estatura de 1,94 m.

La valoración intraoperatoria incluyó monitoreo electrocardiográfico continuo, oximetría y medición de la presión arterial no invasiva. Luego de pre-oxigenar, se llevó a cabo la inducción de la anestesia con 10 mg IV, fentanilo 500 mcg IV y bromuro de pancuronio 8 mg IV. Se insertaron los catéteres venosos centrales (CVC) bajo anestesia general, a través de la vena yugular interna derecha y la arteria femoral izquierda para el monitoreo invasivo de la presión arterial. La anestesia se mantuvo con isoflurano y oxígeno al 100% para lograr una PAM de 1. Luego de la esternotomía, se inyectaron 13.800 U (300 U/kg) de heparina sódica solución Fresenius 5 000 U/5 ml a través del CVC, antes de la canulación de la aorta. El tiempo de coagulación activada (ACT por sus siglas en inglés) se midió con el dispositivo ACT Plus® Automated Coagulation Timer. Medtronic, Minneapolis, MN, USA. La medición basal fue de 131 segundos (utilizada la construir la curva de ACT-heparina). La [Tabla 1](#) muestra el perfil de coagulación en el caso discutido. 4 minutos después de la administración de heparina, el tiempo de coagulación activada fue de 331 segundos. Se administró una dosis adicional de heparina de 5000 U, para un total de 18.800 U (408 U/kg). El tiempo de coagulación activada fue de 287 segundos después de la dosis adicional.

Dado que los resultados de laboratorio preoperatorios estaban dentro de los límites normales, se sospechó la posibilidad de deficiencia de ATIII. Debido a la no dispo-

**TABLA 1.** Perfil de anticoagulación del paciente del estudio.

Tiempo	ACT (Segundos)	Heparina administrada (UI)	Heparina total (UI/kg)-	Temperatura (°C)	Protamina (mg)	Comentarios
09:15	131			37,1		Basal
10:10		13.800	300			
10:15	331	5.000	108			
10:20	287			36,2		
10:25	298					
11:10	262					3 U de PFC
11:38	350	7.500				
12:00	310	5.000	271	35		Tirofiban 10mcg/kg IV bolo 0,15mcg/kg/min infusión IV
12:05	425					En BCP
12:20	485					
13:00	435					
13:30	425		35			
14:00	430					Se paró el Tirofiban
14:30	305	10.000	217			
15:00	318			36,8		
15:10				37,2	250	Desconectado el BCP
15:45	133		900	36,5		Fin del procedimiento

ACT: Tiempo de Coagulación Activada; BCP: Bypass cardiopulmonar; PFC: Plasma Fresco Congelado; UI: unidades internacionales.

**FUENTE:** Autores.

nibilidad de concentrado de ATIII en la institución, se administraron 3 unidades de plasma fresco congelado (PFC) por vía del CVC, además del uso de circulación extracorpórea. Cada bolsa de plasma fresco congelado (PFC) era de 250 ml y las concentraciones de la ATIII oscilaron entre 92-129 U. Entre tanto se utilizaron alternativamente viales de heparina para evitar errores de almacenamiento o de fabricación. Se administraron 7500 U de heparina con el PFC y se añadieron 5000 U a la dosis anterior. La dosis total de heparina acumulada fue de 31.300 U (271 U/kg) y el tiempo de coagulación activada fue de 350 segundos.

La creatinina se encontraba elevada, por lo tanto no se consideró el uso de bivalirudina que es el agente más comúnmen-

te utilizado y una alternativa comprobada para la heparina. No había disponibilidad de inhibidores de trombina con un perfil óptimo en disfunción renal. Se tomó rápidamente la decisión de iniciar otra alternativa de anticoagulación y el equipo quirúrgico administró tirofiban, basados en la exitosa evidencia de múltiples pacientes participantes en los estudios realizados por Koster y colaboradores, además de la evidencia en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina y disfunción renal. No se han reportado experiencias exitosas con diferentes medicamentos antiplaquetarios. El Tirofiban retrasa efectivamente la generación de trombina y prolonga el tiempo de coagulación activada en la sangre heparinizada.

Puesto que el equipo no tenía experiencia con tirofiban, siguieron un protocolo publicado llamado RESTORE, considerando el riesgo de trombosis significativa del circuito de circulación extracorpórea. Se utilizó un bolo de 10 mcg/kg, seguido de una infusión de 0,15 mcg/kg/min. No había disponibilidad de pruebas de función plaquetaria ni de hematología durante la infusión intraoperatoria de tirofiban, pero el recuento de plaquetas era normal. Se utilizó el ACT como alternativa para monitorear el perfil de coagulación para lograr un BPC exitoso, de acuerdo con la evidencia científica disponible a partir de estudios in vitro y artículos publicados por Koster y colaboradores. Luego de obtener un valor de ACT de 425 segundos, el equipo quirúrgico decidió iniciar el bypass cardiopulmonar. Se utilizó cardioplegia sanguínea estándar, sin evidencia de formación de coágulos durante el procedimiento. La medición del ACT tomada 15 minutos después de la administración de tirofiban fue de 485 segundos. La infusión se mantuvo durante 60 minutos, siguiendo estrictamente el protocolo RESTORE; Las mediciones del ACT estuvieron todas por encima de 400 segundos.

Luego de discontinuar la infusión de tirofiban, el ACT fluctuó a lo largo del procedimiento de BCP; sin embargo, no se reinició el tirofiban porque se suspendió el protocolo RESTORE 60 minutos antes de parar la circulación extracorpórea y el equipo quirúrgico no quería correr riesgos adicionales. Por lo tanto, se administró una dosis adicional de heparina de 10.000 U (217 U/Kg) (dosis total acumulada de 900 U/kg), para un total de 41.300 U. El procedimiento de Bentall- de Bono se llevó a cabo exitosamente y se insertó un injerto de válvula aórtica SJM TM Master Series 29. Se mantuvo la circulación extracorpórea sin contratiempos por un total de 185 minutos. Al finalizar el procedimiento, se utilizaron 250 mg de protamina para neutralizar la heparina. Esta dosis se calculó utilizando los protocolos de la curva de dosis-respuesta. Se garantizó la hemostasia después del procedimiento y el drenaje postoperatorio fue de 370 ml el primer día postoperatorio y de 160 ml el segundo día. Después del procedimiento, el paciente ha estado en tratamiento con warfarina sin complicaciones.

## DISCUSIÓN

El Síndrome de Marfan es una enfermedad autosómica dominante que suele asociarse con una mutación del gen FBN1 en el cromosoma 15q21. Las mutaciones que codifican para la proteína fibrilina producen malformaciones aneurismáticas de la aorta ascendente y del cayado de la aorta. Entre sus manifestaciones encontramos aneurismas de segmentos distales de la aorta y anomalías valvulares. La deformación aneurismática de la aorta altera la reología sanguínea e impide el flujo sanguíneo laminar, produciendo anomalías hemostáticas. (1)

El esfuerzo de cizalla y la turbulencia del flujo aumentan por causa de las anomalías valvulares y los cambios vasculares presentes en pacientes con el Síndrome de Marfan. (2-4) Además de las anomalías del flujo sanguíneo, también existen alteraciones en el comportamiento de los factores de la coagulación y las plaquetas, así como en la hemostasia, la activación plaquetaria, la fibrinólisis e interacciones intercelulares. (5-7) Un estudio transversal con casos y controles por Kornhuber y colaboradores incluyó 51 pacientes con Síndrome de Marfan genéticamente comprobado y 50 individuos sanos en el grupo control. El estudio encontró una reducción estadísticamente significativa en Factor Von Willebrand (FVW), la actividad del Factor VIII y Dímero-D prolongado, la prueba PFA Col/ADP, y el tiempo parcial de tromboplastina. Las anomalías adquiridas por el FVW fueron tanto cualitativas como cuantitativas, características del síndrome del FVW tipo 2A. También se encontró evidencia sobre anomalías en la actividad plaquetaria en estos pacientes con pruebas de PFA 100 alteradas. (1)

Prevenir la trombosis mientras se utiliza el circuito de circulación extracorpórea es de importancia crítica. La heparina se ha utilizado como la primera opción para la anticoagulación durante cirugía cardíaca por la disponibilidad del antídoto protamina y la prueba del tiempo de coagulación –ACT– para monitorear su efecto. Se ha definido la resistencia a la heparina como el uso de más de 35.000 UI/día de heparina. El valor objetivo para el ACT es controversial; sin embargo, la recomendación general es

establecer > 400 segundos como parámetro seguro (7-13). Es importante reconocer los factores que pudieran alterar indirecta o directamente el ACT. Factores tales como hipotermia, anticuerpos antifosfolípidos, inflamación, sepsis, hemodilución, haber recibido heparina previamente, inhibidores directos de trombina y plaquetas, el uso de warfarina y las deficiencias en factores que se han asociado con resistencia a la heparina. Por otra parte, la resistencia a la heparina se ha asociado fuertemente con deficiencias en antitrombina III (ATIII) y factor VIII. (7,13)

Choudhury y colaboradores reportaron resistencia a la heparina en 3 pacientes con Síndrome de Marfan. (14) Se cree que esta asociación está relacionada o bien a una deficiencia de ATIII o a una mutación puntual que lleva a una molécula disfuncional. (7, 13-14) Ante la sospecha de resistencia a la heparina, la evidencia actual de varios estudios clínicos sugiere que la suplementación de ATIII purificada o recombinante durante BCP es efectiva para recuperar la respuesta a la heparina y aumentar el ACT. Además, el PFC es una opción cuando no es factible la suplementación con ATIII. (13,15) Otras estrategias cuando se sospecha resistencia a la heparina mientras se usa el BCP, son el uso de dosis suprafarmacológicas de heparina y buscar otras opciones de anticoagulantes. En la actualidad, los inhibidores de trombina son las opciones más populares. Sin embargo, todavía no existe una alternativa viable y el uso de los inhibidores de trombina se debe a las recomendaciones de expertos. (15)

Este caso habla de un paciente con sospecha de resistencia a la heparina por deficiencia de ATIII, quien no responde a dosis de heparina suprafarmacológicas ni a la administración de PFC. No había disponibilidad de ATIII y por lo tanto inicialmente se utilizaron altas dosis de heparina. El ACT continuó por debajo del objetivo (> 400 segundos) y se consideró una alternativa para anticoagulación con tirofiban en un escenario en el que la bivalirudina no era una opción idónea por el nivel elevado de creatinina y porque no había disponibilidad de otros inhibidores de trombina. Se ha considerado Tirofiban y otros inhibido-

res de plaquetas durante BCP en presencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y disfunción renal severa (7,11,16-19). Koster y colaboradores publicaron tres estudios sobre el uso de Tirofiban durante BCP. (17-19) En una serie de 10 pacientes se utilizó Tirofiban según el protocolo RESTORE, administrando un bolo inicial de 10 microgramos/kg y una infusión continua de 0,15 microgramos/kg/min. El estudio estableció un objetivo para el ACT de 480 segundos. Se utilizaron dosis estándar y bolos adicionales de heparina para lograr este objetivo y la infusión de tirofiban se discontinuó 60 minutos antes de finalizar el BCP. En el protocolo original, el efecto anticoagulante se monitoreó con el ACT, agregometría plaquetaria y tromboelastografía. La valoración postoperatoria del circuito no encontró formación de trombos y no hubo complicaciones adicionales ni pérdida de sangre significativa. (17)

Koster y colaboradores determinaron que la inhibición efectiva de GP IIB/IIIa disminuye la activación hemostática y la inflamación inducida por cirugía cardíaca que implica un bypass cardiopulmonar. Estos datos corresponden a un gran número de pacientes seguidos durante 3 años y diferentes tipos de exposiciones. Las plaquetas liberan múltiples citocinas inflamatorias que promueven la adhesión de los leucocitos y la migración. Los medicamentos tipo Tirofiban añadidos a las heparinas pueden reducir los micro émbolos de fibrina en lesión isquémica posterior a bypass cardiopulmonar y deterioro cognitivo. (19) Más aún, Tanaka y colaboradores estudiaron los efectos in vitro de tirofiban sobre la hemostasia en pacientes de cirugía cardíaca, evaluando la formación de trombina y el grado de inhibición plaquetaria. Por otra parte, la interacción entre tirofiban y heparina sobre la formación de coágulos también se evaluó según el ACT. Los resultados mostraron que la adición de tirofiban retrasó el inicio de la generación de trombina desencadenada por la adenosina difosfato (ADP), y la posterior formación de coágulos. La heparina retrasó el inicio y la velocidad de la formación de fibrina, la cual se hizo más lenta luego de la adición de tirofiban a la heparina (20-22). Se ha dicho que tanto las pruebas de fun-

ción plaquetaria como el ACT son opciones factibles para monitorear el BCP con el inhibidor de plaquetas. (17-19) En el estudio desarrollado por Tanaka y colaboradores, los niveles de ACT fueron significativamente más largos cuando se agregó tirofiban a heparina previa, independientemente del nivel de heparina. El ACT estaba significativamente aumentado con tirofiban en comparación con heparina sola e incluso con heparina más concentrado de ATIII. (22) El estudio TARGET publicado en 2004 comparó los niveles de ACT en dos grupos diferentes: tirofiban+ heparina y abciximab+ heparina. Ambos grupos tuvieron un incremento similar en los niveles de ACT, sin una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. (23). Más aun, el ACT utilizado durante el bypass cardiopulmonar debe interpretarse como una medida tanto de la actividad de coagulación plaquetaria como de la actividad de la heparina. (24)

Estos estudios muestran que Tirofiban es una buena opción anticoagulante en pacientes con disfunción renal y una estrategia alternativa durante el BCP. No obstante, 3 casos de hemorragia severa refractaria a la transfusión de plaquetas asociados a tirofiban, llevaron al fabricante a recomendar a los clínicos evitar el uso de tirofiban durante BCP. (20-21)

Es necesario llevar a cabo más estudios para hacer una recomendación final sobre el uso de Tirofiban durante al bypass cardiovascular en virtud de la actual evidencia controversial. Debe establecerse un esquema de dosificación óptimo, además de un monitoreo intraoperatorio óptimo. También es necesario definir la necesidad de tratamiento antitrombótico inmediatamente después de cirugía. Los anestesiólogos y los miembros del equipo quirúrgico deben estar preparados para situaciones de resistencia a la heparina y cuando surjan otras complicaciones con la anticoagulación; por lo tanto, debemos buscar opciones alternativas de anticoagulación.

## CONCLUSIÓN

El Síndrome de Marfan es un desafío para el clínico por la presencia de múltiples al-

teraciones fisiológicas y hematológicas, incluyendo la resistencia a la heparina. La anticoagulación efectiva es de importancia vital durante la cirugía cardiovascular y se está estudiando el manejo óptimo de la resistencia a la heparina. De acuerdo con la evidencia disponible, la suplementación con ATIII es el abordaje ideal para el manejo inicial. Sin embargo, no existe una disponibilidad generalizada de la ATIII y el plasma fresco congelado (PFC) no siempre es efectivo. Más aún, la resistencia a la heparina se asocia a múltiples otros factores. Esto resalta la importancia de emprender estudios multicéntricos más grandes para definir el manejo adecuado de la heparina y evaluar el potencial de tratamientos antitrombóticos alternativos.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Aval de comité de ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Clínica Imbanaco según Acta IRB00008539 del 24 de junio de 2021. La recolección de la información fue retrospectiva, no representó riesgo alguno para los pacientes. La confidencialidad se garantizó mediante el uso de enmascaramiento de identidad durante el proceso de análisis.

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## RECONOCIMIENTOS

### Contribución de los autores

**MJFT and DBZ:** escribieron el manuscrito.

**AEAH and HDCA:** obtuvieron los datos.

**AEAH, SPG and HDCA:** editaron y realizaron la versión final del manuscrito.

### Asistencia para el estudio

No se recibió asistencia adicional para la elaboración de este manuscrito.

### Apoyo financiero y patrocinio

No se requirió o recibió apoyo financiero para la elaboración de este proyecto de investigación y manuscrito.

### Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés relevantes por reportar.

### Presentaciones

Tanto el manuscrito como el resumen no han sido presentados en otro lugar.

### Agredecimientos

Ninguna declarada.

## REFERENCIAS

- Kornhuber K, Seidel H, Pujol C, Meierhofer C, Rösenthaler F, Pressler A et al. Hemostatic abnormalities in adult patients with Marfan syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2019;9(S2):S209-20. doi: <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.08.09>
- Bogren H, Mohiaddin R, Yang G, Kilner P, Firmin D. Magnetic resonance velocity vector mapping of blood flow in thoracic aortic aneurysms and grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(3):704-14. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(95\)70102-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(95)70102-8)
- Geiger J, Markl M, Herzer L, Hirtler D, Loeffelbein F, Stiller B et al. Aortic flow patterns in patients with Marfan syndrome assessed by flow-sensitive four-dimensional MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2011;35(3):594-600. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.23500>
- Bellini C, Korneva A, Zilberberg L, Ramirez F, Rifkin D, Humphrey J. Differential ascending and descending aortic mechanics parallel aneurysmal propensity in a mouse model of Marfan syndrome. *J Biomechanics.* 2016;49(12):2383-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.11.059>
- Hathcock J. Flow Effects on Coagulation and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006;26(8):1729-37. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000229658.76797.30>
- Gogia S, Neelamegham S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders. *Biorheology.* 2016;52(5-6):319-35. doi: <https://doi.org/10.3233/BIR-15061>
- Finley A, Greenberg C. Heparin Sensitivity and Resistance. *Anesthesia & Analgesia.* 2013;116(6):1210-22. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31827e4e62>
- FitzGerald D, Patel A, Body S, Garvin S. The relationship between heparin level and activated clotting time in the adult cardiac surgery population. *Perfusion.* 2009;24(2):93-6. doi: <https://doi.org/10.1177/0267659109106729>
- Bull B, Korpman R, Huse W, Briggs B. Heparin therapy during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc S.* 1975;69(5):674-84. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)41499-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)41499-2)
- Brister S, Ofosu F, Buchanan M. Thrombin Generation during Cardiac Surgery: Is Heparin the Ideal Anticoagulant?. *Thrombosis and Haemostasis.* 1993;70(02):259-62. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649561>
- 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. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):650-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.09.061>
- Young J, Kisker C, Doty D. Adequate Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass Determined by Activated Clotting Time and the Appearance of Fibrin Monomer. *Ann Thorac Surg.* 1978;26(3):231-40. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)63676-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)63676-4)
- Sniecinski R, Bennett-Guerrero E, Shore-Lesserson L. Anticoagulation Management and Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia & Analgesia.* 2019;129(2):e41-4. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003981>
- Choudhury M, Kiran U, Saxena N, Saxena R. Heparin resistance and Marfan syndrome: Is there any correlation?. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):75-9. doi: <https://doi.org/10.1053/jcan.2002.29687>
- Levy J, Connors J. Heparin Resistance — Clinical Perspectives and Management Strategies. *New Engl J Med.* 2021;385(9):826-32. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr2104091>
- Durand M, Lecompte T, Hacquard M, Carreaux J. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiopulmonary bypass: anticoagulation with unfractionated heparin and the GPIIb/IIIa inhibitor tirofiban and successful use of rFVIIa for post-protamine bleeding due to persistent platelet blockade. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2008;34(3):687-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.05.029>
- Koster A, Loebe M, Mertzluft F, Kuppe H, Hetzer R. Cardiopulmonary bypass in a patient with heparin-induced thrombocytopenia II and impaired renal function using heparin and the platelet GP IIb/IIIa inhibitor tirofiban as anticoagulant. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2000;70(6):2160-2161. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01888-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01888-9)
- Koster A, Kukucka M, Bach F, Meyer O, Fischer T, Mertzluft F et al. Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass in Patients with Heparin-induced Thrombocytopenia Type II and Renal Impairment Using Heparin and

- the Platelet Glycoprotein IIb–IIIa Antagonist Tirofiban. *Anesthesiology*. 2001;94(2):245-251. doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200102000-00013>
19. Koster A, Chew D, Kuebler W, Habazettl H, Bauer M, Hausmann H et al. Effects of tirofiban on hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass. *Am J Cardiol*. 2003;91(3):346-7. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03167-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03167-3)
20. Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(6):2121-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.09.034>
21. Murphy G, Marymont J. Alternative Anti-coagulation Management Strategies for the Patient With Heparin-Induced Thrombocytopenia Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(1):113-26. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2006.08.011>
22. Tanaka K, Katori N, Szlam F, Sato N, Kelly A, Levy J. Effects of tirofiban on haemostatic activation in vitro. *British J Anaesth*. 2004;93(2):263-9. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/ae1193>
23. Casserly I, Topol E, Jia G, Lange R, Hamm C, Meier B et al. Effect of abciximab versus tirofiban on activated clotting time during percutaneous intervention and its relation to clinical outcomes—observations from the TARGET trial. *The Am J Cardiol*. 2003;92(2):125-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00525-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00525-3)
24. Moorehead M, Westengard J, Bull B. Platelet Involvement in the Activated Coagulation Time of Heparinized Blood. *Anesthesia & Analgesia*. 1984;63(4):394-8. doi: <https://doi.org/10.1213/00000539-198404000-00003>