



SENSIBILIDAD A LA HEPARINA, REVERSIÓN Y SANGRADO EN
REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: ESTUDIO DE COHORTE, FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL, 2019

LEONARDO CASTRO PERDOMO

Leonardo.castrop@urosario.edu.co

GERMAN FRANCO-GRUNTORAD

gfrancog@cardioinfantil.org

MARIA DEL PILAR MESA GOMEZ

Pili163@gmail.com

JUAN CARLOS KLING

jckling@yahoo.com

UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
ESPECIALIZACIONES MEDICO-QUIRURGICAS
BOGOTA, ABRIL 2020.

SENSIBILIDAD A LA HEPARINA, REVERSIÓN Y SANGRADO EN
REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA: ESTUDIO DE COHORTE, FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL, 2019

LEONARDO CASTRO PERDOMO

Leonardo.castrop@urosario.edu.co

GERMAN FRANCO-GRUNTORAD

gfrancog@cardioinfantil.org

MARIA DEL PILAR MESA GOMEZ

Pili163@gmail.com

JUAN CARLOS KLING

jckling@yahoo.com

Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Anestesia Cardiotorácica

Asesor Metodológico

Anacaona Martínez Del Valle

anmartinez@ces.edu.co

UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADOS
ESPECIALIZACIONES MEDICO-QUIRURGICAS
BOGOTA, ABRIL 2020.

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: “Sensibilidad a la heparina, reversión y sangrado en revascularización miocárdica: Estudio descriptivo, Fundación Cardioinfantil, 2019”

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Cohorte descriptiva retrospectiva.

Investigadores principales:

Leonardo Castro Perdomo MD

Fellow Anestesia Cardiorácica Universidad del Rosario- Fundación Cardioinfantil

German Franco-Gruntorad MD

Anestesiólogo Cardiorácico Fundación Cardioinfantil

Coordinador académico Postgrado Anestesia Cardiorácica Universidad del Rosario

Investigadores asociados- Colaboradores:

Juan Carlos Kling MD

Anestesiólogo Cardiorácico Fundación Cardioinfantil

Docente Universidad del Rosario- Fundación Cardioinfantil

Investigador clínico: revisor crítico propuesta de estudio

María Del Pilar Mesa Gómez

Enfermera Perfusionista Fundación Cardioinfantil

Docente especialización en perfusión- Universidad del Rosario

Investigadora clínica: recolección de datos

Asesor temático:

German Franco-Gruntorad MD

Anestesiólogo Cardiotorácico Fundación Cardioinfantil

Coordinador académico Postgrado Anestesia Cardiotorácica Universidad del Rosario

Asesor metodológico:

Anacaona Martínez Del Valle Md MsC MBA

Docente investigador postgrados epidemiología

Universidad CES- Universidad del Rosario

“La Universidad del Rosario y la Fundación Cardioinfantil no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos: A Dios y a mi familia por su apoyo incondicional.

CONTENIDO

RESUMEN	10
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Planteamiento del problema.....	11
1.2. Justificación	13
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular	14
2.2 La Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología y la cirugía cardiovascular ..	14
2.3 Farmacología de la coagulación en cirugía cardíaca	15
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
4. OBJETIVOS	23
4.1. Objetivo general.....	23
4.2 Objetivos específicos	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1. Tipo y diseño de estudio:	24
5.2. Población.....	24
5.3. Tamaño de muestra	24
5.4. Criterios de selección.....	24
5.4.1. Criterios de inclusión	24
5.4.2. Criterios de exclusión	24
5.5. Variables	25
5.6. Plan de análisis.....	32
5.7. Proceso de recolección de la información	31
5.7.1 Fuentes de Información.....	31
5.7.2 Instrumento de recolección de información.....	32
5.7.3 Proceso de obtención de la información	32
5.8 Prueba Piloto.....	32
5.9 Control de errores y sesgos	33
6. ASPECTOS ÉTICOS	34

7. RESULTADOS	36
8. DISCUSIÓN	44
9. CONCLUSIONES	48
10. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO	49
10.1. Cronograma.....	49
10.2. Presupuesto	50
11. BIBLIOGRAFIA	52
12. ANEXOS	56
Anexo 1. Formato de recolección de información.....	56
Anexo 2. Resultados análisis de normalidad para las variables cuantitativas	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de ingreso de pacientes al estudio: Fuente: Elaboración propia.	36
Figura 2 Distribución de sensibilidad a la heparina. Fuente: Elaboración propia.	37
Figura 3 Relación protamina: heparina según la sensibilidad a la heparina. Fuente: Elaboración propia.	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadísticas de salas de cirugía Fundación Cardioinfantil a junio de 2019.	15
Tabla 2 Operacionalización de variables	25
Tabla 3. Control de sesgos	33
Tabla 4 Caracterización de la población de estudio.....	37
Tabla 5 Heparinización previa a la circulación extracorpórea.....	38
Tabla 6 Técnicas de ahorro según la categorización de la sensibilidad a la heparina.	39
Tabla 7 Dosis de heparina total, dosis de protamina total, relación protamina: heparina según la sensibilidad a la heparina.....	40
Tabla 8 Soporte transfusional durante la cirugía según la sensibilidad a la heparina.....	41
Tabla 9 Sangrado en las primeras 24 horas según la sensibilidad a la Heparina.....	42

RESUMEN

Introducción: La revascularización miocárdica es la cirugía cardíaca más frecuente, la sensibilidad a heparina y los efectos anticoagulantes de la protamina están relacionados con el sangrado peri-operatorio.

Objetivo: Establecer la relación protamina-heparina y el sangrado postoperatorio según la sensibilidad a heparina de pacientes llevados a revascularización miocárdica bajo circulación extracorpórea (CEC) en la Fundación Cardioinfantil.

Materiales y Métodos: Se analizaron los datos de una cohorte de pacientes llevados a revascularización miocárdica bajo CEC en la Fundación Cardioinfantil entre enero y julio 2019. Se clasificaron en grupos de acuerdo a la sensibilidad a heparina y se exploraron las variables de interés.

Resultados: La cohorte está constituida por 82 pacientes, 34 pacientes se categorizaron en el grupo de sensibilidad reducida, 41 intermedia y 7 con hipersensibilidad a heparina; fueron similares en cuanto a edad, género, IMC, ASA, uso de técnicas de ahorro sanguíneo, tiempo de CEC y tiempo de clampeo aórtico. Se usó una dosis total de heparina mayor en el grupo sensibilidad reducida, con mayor requerimiento de transfusión durante cirugía. El 87,8% de los pacientes presentó una relación protamina: heparina menor a 1:1. Se evidenció un sangrado postoperatorio con requerimiento transfusional mayor en el grupo sensibilidad intermedia, probablemente asociado a un ACT final postprotamina más alto.

Conclusión: Una relación protamina: heparina menor a 1:1 en esta cohorte podría explicar un menor sangrado en los grupos de sensibilidad reducida e hipersensibilidad, aunque impresiona ser insuficiente para el grupo de sensibilidad intermedia a la heparina.

Palabras clave: Sensibilidad a la heparina; Protamina; Sangrado; Revascularización miocárdica.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La cardiopatía isquémica es la causa de muerte más común en el mundo y su incidencia está en ascenso. En Europa se reportan 1,8 millones de muertes por año, un 20% del total de muertes anuales, la tasa de incidencia en Europa varía de 43 a 144 casos por 100.000 personas año. En Estados Unidos, la tasa llegó a ser de 50 casos por 100.000 personas año en 2008 (1).

Para el 2030 se estima que en Estados Unidos el 43.9% de la población tendrá alguna forma de enfermedad cardiovascular; en el 2010, 379.559 americanos murieron de enfermedad coronaria, cada 34 segundos una persona presentó un evento coronario (2). En Colombia para el 2018, fue la primera causa de fallecimientos representando el 16,5% del total de causas de muerte (3).

El envejecimiento de la población mundial es parte de la etiología del problema; según la Organización de las Naciones Unidas, en el año 2050, una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años (16%), para el 2019 esta relación es del 9%. En 30 años una de cada cuatro personas que viven en Europa y América del Norte podría tener 65 años o más y estiman que el número de personas de 80 años o más pasará de 143 millones en 2019 a 426 millones en 2050 (4).

Otros determinantes como la hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, enfermedad renal crónica, nivel socioeconómico bajo, sobrepeso u obesidad, tabaquismo activo o historia familiar de enfermedad coronaria prematura hacen que esta incidencia aumente exponencialmente (5).

La cirugía cardíaca en Estados Unidos aumentó un 28% entre el año 2000 y 2010. La revascularización miocárdica es el procedimiento más común en la cirugía cardíaca, más de

200.000 casos/año. Para el 2010 se estimó un total de 379.000 revascularizaciones en 219.000 pacientes (2).

La revascularización miocárdica en circulación extracorpórea es la técnica usual, la heparinización es administrada antes del clampeo de la arteria mamaria interna, dicha heparinización es dada entre 300 y 400 Unidades por cada kilogramo de peso o titulada mediante Hepcon, con un Tiempo de Coagulación Activado (ACT) por encima de 480 segundos o un nivel de Heparina sérica mayor de 2,5 Unidades por mililitro, con una recomendación clase II a y nivel de evidencia C (4). Sin embargo la sensibilidad a la Heparina se ha asociado a una mayor pérdida sanguínea con mayores niveles de antitrombina III, disminuyendo los niveles de factor X (6,7).

Al finalizar la revascularización y el soporte extracorpóreo, se revierte la anticoagulación con protamina, titulada según el nivel sérico de heparina (Clase II a, nivel de evidencia B) o según la relación de heparina total utilizada, ratio protamina/heparina menor a 2,6:1 para minimizar la pérdida sanguínea postoperatoria (Clase II a, nivel de evidencia C) (4).

La contribución de este trabajo de investigación fue describir la experiencia de la reversión con protamina según la sensibilidad a la heparina de los pacientes llevados a revascularización miocárdica con circulación extracorpórea en una cohorte de un centro de referencia nacional en el año 2019.

1.2. Justificación

La enfermedad coronaria severa que requiere ser llevada a revascularización ocupa casi completamente la capacidad instalada de los centros de referencia de cirugía cardíaca en nuestro país. Por ello, debe crecer nuestro conocimiento y la destreza para el manejo de la coagulación con el fin de disminuir al máximo el requerimiento de soporte transfusional (1–3).

El circuito de circulación extracorpórea al ser una superficie extraña genera liberación de mediadores inflamatorios, radicales libres, kalikreina, activación del complemento, de las plaquetas y de las cascadas fibrinolíticas, generando coagulación microvascular, disfunción plaquetaria y fibrinólisis (2), de allí la necesidad de anticoagular antes de iniciar el soporte extracorpóreo y revertir después de terminado dicho soporte (4).

El monitoreo de la coagulación durante y después de la cirugía cardíaca es de vital importancia para garantizar la adecuada hemostasia (4), por ende, hace parte de los estándares de cuidado a cargo del anestesiólogo cardiovascular.

La Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología hace parte de los centros de referencia en cirugía cardiovascular de Colombia, logrando con éxito procedimientos complejos en pacientes cada vez con mayor riesgo quirúrgico. Como institución de referencia, realiza esfuerzos en investigación que permiten determinar las características de su población y los factores asociados a los desenlaces esperados dentro de las mejores prácticas en atención centrada en el paciente y su familia.

Por esa razón, este estudio, que fue una descripción de la sensibilidad a la heparina, la relación protamina: heparina y el sangrado postoperatorio según dicha sensibilidad, en los pacientes llevados a revascularización miocárdica en circulación extracorpórea, contribuirá a la construcción del conocimiento etiológico de las patologías que más ocupan a nuestra institución.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología de la enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares tienen alta morbilidad y mortalidad en el mundo, generando 17,5 millones de muertes al año, alrededor del 30% del total de defunciones. La enfermedad isquémica del corazón es la primera causa de muerte en el mundo, estimándose hasta 7,4 millones de muertes por año (8). Este es un problema de salud creciente, para el 2030 se prevén 23,6 millones de muertes por alguna enfermedad cardiovascular en el mundo (9).

En Colombia en el año 2018 fue la primera causa de muerte con el 16,5% del total (3); en el año 2019 la enfermedad isquémica del corazón cobró 8922 muertes, siendo la primera causa de muerte con el 15,38% del total, predominante en hombres con 4.960 casos para un 55,6% del total, el grupo de edad de 65 a 84 años es el más afectado en ambos sexos (10).

2.2 La Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología y la cirugía cardiovascular

La Fundación Cardioinfantil es una institución privada sin ánimo de lucro, creada por Reinaldo Cabrera Polanía y Camilo Cabrera Polanía en el año 1973. Brinda atención médica a personas con enfermedades cardiovasculares y de alta complejidad, ofreciendo una atención integral, alcanzando óptimos resultados. Catalogada como el primer hospital de Bogotá y quinto mejor de Latinoamérica, según el ranking 2018 de la revista América Economía, Acreditada internacionalmente por la Joint Commission International y en el año 2015 reconocida como Hospital Universitario por parte de la Comisión Interestatal para el Talento Humano en Salud, mediante el Acuerdo 00240 con una vigencia de 7 años. Además, reconocida por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias como Centro de Investigaciones (11).

Para el 2018, en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología se realizaron 1.609 cirugías cardíacas, 575 en la población pediátrica y 1034 en población adulta, de las cuales

722 requirieron circulación extracorpórea. Otras estadísticas acumuladas a junio de 2019 se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Estadísticas de salas de cirugía Fundación Cardioinfantil a junio de 2019.

Cirugía cardíaca	Acumulado a Junio 2019
Circulación extracorpórea niño	195
Circulación extracorpórea adulto	374
Sin circulación extracorpórea adulto	198
Sin circulación extracorpórea niño	117
Subtotal niño	312
Subtotal adulto	572

Fuente (12)

2.3 Farmacología de la coagulación en cirugía cardíaca

2.3.1 manejo de la terapia antitrombótica preoperatoria

La terapia antiplaquetaria dual de Aspirina y Clopidogrel es un estándar de cuidado en los pacientes con enfermedad coronaria severa para prevenir infartos de miocardio, enfermedad cerebro vascular o muerte cardiovascular, se ha demostrado una reducción de estos riesgos del 20% en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (13–15); la Aspirina es continuada preoperatoriamente, su retiro aumenta los eventos adversos cardíacos mayores en estos pacientes (16,17), mientras los antagonistas orales P2Y₁₂ son suspendidos 5-7 días prequirúrgicos para disminuir el riesgo de sangrado (16,18).

2.3.2 Heparina no fraccionada

2.3.2.1 Farmacología de la Heparina no fraccionada

La heparina es un glicosaminoglicano lineal sulfatado, con un peso de 15 a 19 kDa, se une a la Antitrombina ocasionando un cambio conformacional, exponiendo un asa reactiva que actúa sobre el factor Xa y cataliza la inactivación de la trombina (19).

Esta es usada como anticoagulante en las cirugías que requieren el uso de circulación extracorpórea para prevenir la trombosis del circuito de circulación extracorpórea o de la aorta clampeada y minimizar la activación del sistema hemostático y fibrinolítico (20).

2.3.2.2 ACT como monitoria farmacodinámica de la heparina no fraccionada en cirugía cardiaca.

La administración de un bolo de heparina no fraccionada basado en el peso es razonable para lograr anticoagulación adecuada, su respuesta individual es diversa, requiere una prueba funcional de inhibición del coágulo antes del inicio de la circulación extracorpórea (4,7); la más utilizada es el tiempo de coagulación activado (ACT), considerado seguro por encima de 480 segundos, sin embargo existen otras pruebas que catalogan dicho tiempo como terapéutico cuando supera los 400 segundos (4).

Uso de monitoreo de concentración de heparina adicionales al ACT pueden ser considerados para el mantenimiento de CEC, ante la reducción significativa en la generación de trombina, fibrinólisis y activación de neutrófilos. Sin embargo, el sangrado postoperatorio y las transfusiones no muestran diferencias significativas (4,21).

Cataloga

2.3.2.2.1 Sensibilidad de la Heparina y el ACT

La sensibilidad individual a la heparina ha sido determinada según el ACT; un ACT <480 seg cataloga una persona como insensible a la heparina, mientras que un ACT entre 480 y

750 segundos describe una sensibilidad intermedia y el ACT >750 segundos como hipersensibilidad a la heparina; se han encontrado niveles de RNA mensajero de Antitrombina III más altos en el grupo insensible e hipersensible, mientras el RNA mensajero de Factor X disminuía; la pérdida sanguínea postoperatoria fue del 20 al 25% menor en el grupo de sensibilidad intermedia comparado con los grupos de sensibilidad reducida e hipersensibilidad a la heparina respectivamente (6,7).

2.3.2.3. Otros sistemas de monitoria farmacodinámica de la heparina no fraccionada en cirugía cardíaca

El Hepcon HMS Plus System estima la concentración de Heparina, el ACT y cuenta con un sistema de dosis respuesta de Heparina (HDR) (22).

Hoffman en el 2013, describe sesenta adultos sometidos a injerto de bypass coronario que fueron asignados para recibir heparina y protamina individualizadas mediante el Hepcon HMS + o una dosis estándar (ACT); encontrando que los pacientes con HMS recibieron dosis más altas de heparina ($p = 0.006$) y más bajas de protamina ($p < 0.001$). Post-CPB, los pacientes con HMS mostraron una generación de trombina significativamente menor y una mejor preservación de la función plaquetaria que el grupo ACT (23).

Sin embargo, un estudio con 3880 pacientes llevados a cirugía cardíaca usó heparina en bolo con un ACT objetivo, encontrando una amplia variación en el ACT postprotamina ($r^2: 0,03$), no se alcanzó el ACT objetivo de 300 segundos en el 7,4% de los pacientes, ACT objetivo de 350 seg en el 16,7%. De igual manera, el nivel de heparina objetivo calculado por HDR no correlacionó con el nivel de heparina post-bolo, en un 18,5% y no se relacionó linealmente con ningún nivel de heparina (24).

Ante dichas divergencias, la guía de práctica clínica de anticoagulación durante bypass cardiopulmonar concluye que el uso de una fórmula de dosis-respuesta de heparina puede identificar una sensibilidad reducida a la heparina, pero no es más útil que la dosis de heparina por el peso para obtener un ACT adecuado para iniciar CPB y durante la CEC, la

administración de heparina no fraccionada a intervalos fijos, con monitoreo de ACT, podría considerarse como una alternativa al monitoreo de concentración de heparina (4).

2.3.2.4 Consideraciones Especiales

2.3.2.4.1 Heparina en el paciente obeso

En pacientes con IMC >30 llevados a CEC se puede usar de manera eficiente una dosis de 340 UI/kg de peso corporal ideal (IBW) antes del inicio de la CEC, para lograr una concentración objetivo de heparina plasmática media de 4,5 UI/ml y bolos adicionales para mantener un ACT de al menos 400 segundos, evitando así la sobredosificación (25).

2.3.3 Neutralización de la Heparinización.

2.3.3.1 Protamina

Es una proteína positiva de 32 aminoácidos, aislada del esperma del salmón, aunque ahora es producida por biotecnología recombinante. Tiene presentación de sulfato y cloruro, esta última es más resistente a la descomposición de peptidasas; es usada desde principios del siglo XII por sus propiedades pro-coagulantes (26).

2.3.3.1.1 Farmacocinética y farmacodinamia

La Protamina neutraliza la heparina mediante la unión electrostática entre la arginina catiónica de la protamina y el grupo aniónico de la heparina, en una proporción 1:1, produciendo agregados de sal en segundos; dicha unión deja libre la antitrombina, recuperando su actividad (26). Complementando el efecto de la proteína, el Factor plaquetario 4 (PF4), liberado por las plaquetas activadas, también se une a la heparina (26,27).

El inicio de acción es de 5 min, con un volumen de distribución 5,4 Litros, clearance de 1,4 L/Min y una vida media de eliminación de 7 min, su metabolismo probablemente es hepático según estudios animales (28).

2.3.3.1.2. Efectos anticoagulantes de la protamina

Puede ocasionar trombocitopenia, también disminuye la agregación plaquetaria dada por la trombina con la reducción de la liberación de Adenosina difosfato, y respuesta disminuida de las plaquetas al agonista del receptor de trombina y factor plaquetario 4, además disminuye la interacción de la glucoproteína IB con el factor de Von Willebrand (29–31).

Reduce la fuerza del coágulo, la generación de trombina y un tiempo de lisis corto, mejorando la fibrinólisis, igualmente reduce la activación de los factores V, VII y VIII, inhibiendo la coagulación (31–34).

Se ha observado que la administración de protamina en relación 3:1 puede prolongar el tiempo de inicio de formación del coágulo (R) en el tromboelastograma comparado con la relación 1:1, pasando de 12,95 min (5.32-37.8 min) a 78.5 min (6.3-82.2 min), también se eleva K (tiempo de formación del coágulo) 2,55 min (0.9-15.4 min) a 8,4 min (1.3-59.2 min) y se reduce significativamente el ángulo alfa (velocidad de formación del coágulo) de 56,5 (10.2-75.3) a 11,8 (0,3-69.1) y la amplitud máxima también disminuye (fuerza del coágulo: funcionalidad plaquetaria) de 58.3 (42,5-70,4) a 37.5 (2-82.8 mm) (31).

2.3.3.1.3 Efectos adversos de la protamina.

Estos varían entre un 0,06 al 10,6%, Uno frecuente es la respuesta anafiláctica y sus factores de riesgo son la Diabetes Mellitus en manejo con Insulina y las alergias a las proteínas del pescado (35–37).

En el 30% de los pacientes sometidos a protamina se producen Inmunoglobulinas E y G ante los conglomerados de protamina-heparina. Durante un mes, los neutrófilos como respuesta liberan mieloperoxidasa y activan las plaquetas que se unen con los granulocitos y reducen la agregación plaquetaria. La respuesta anafiláctica a la proteína E de la protamina, tiene la misma vía de la alergia severa a la proteína del pescado (35,38).

La exposición a CEC activa la vía alterna del Complemento, mientras la protamina activa la vía clásica del C4a, que se asocia a mayor arritmia postquirúrgica (35,39).

También se asocia a vasoplejia dada por estiramiento mecánico inducido por liberación de calcio intracelular a nivel endotelial y producción de óxido nítrico. Estos efectos son susceptibles de ser reducidos con anti-histaminicos, hidrocortisona y azul de metileno que inhibe el óxido nítrico sintetasa y la Guanilato ciclasa (35,39,40).

La hipertensión pulmonar secundaria con falla ventricular derecha está asociada a la liberación de tromboxano, se ha descrito prevención de esta con ácido acetilsalicílico antes de cirugía y manejo con prostaciclina o epoprostenol en infusión (35,41,42).

Se han demostrado menos efectos adversos con la infusión de protamina en 15 min comparada con 3 min, como la caída menor de la tensión arterial sistólica -19 vs -12 mmHg y diastólica -9 vs -1 mmHg (35).

2.3.3.1.4. Monitoria de la reversión de la anticoagulación con la protamina

El ACT de caolín es el método tradicional de monitoria, el cual debería volver a valores preoperatorios luego de administrada la protamina, aunque no es preciso para la determinar las concentraciones de heparina residual y podría aumentar si aumenta la relación protamina: heparina (4).

En un meta-análisis de 507 pacientes sin heterogeneidad significativa donde se compararon la dosis titulada vs la estándar de protamina en cirugía cardíaca con BCP, encontraron una

menor pérdida sanguínea postoperatoria en el grupo de dosis titulada (625-839 ml vs 765-995 ml), con una diferencia estandarizada general / combinada de -0.562 ± 0.322 , $p < 0.001$ (43).

Las guías actuales sugieren posible beneficio en calcular la dosis de protamina basado en una valoración de la heparina circulante, indicando que el ACT es el menos preciso. Se podría utilizar test de titulación o TEG con o sin Heparinasa con el tiempo R, además se recomienda la titulación secuencial después de la CEC, así como limitar la proporción P:H a menos de 2,6 mg por 100 U de heparina y en aquellos con riesgo de rebote de heparina, usar dosis bajas de infusión de protamina 25 mg/hr hasta por 6 horas posteriores a la CEC (4).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación protamina: heparina y el sangrado postoperatorio según la sensibilidad a la heparina de los pacientes llevados a revascularización miocárdica bajo circulación extracorpórea en la Fundación Cardioinfantil?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir la relación protamina: heparina y el sangrado postoperatorio según la sensibilidad a la heparina de los pacientes llevados a revascularización miocárdica bajo circulación extracorpórea en la Fundación Cardioinfantil en el periodo enero a julio de 2019.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la cohorte.
- Puntualizar las técnicas de ahorro sanguíneo utilizadas en estos pacientes.
- Especificar la sensibilidad a la heparina en la muestra estudiada.
- Establecer la relación protamina: heparina durante la revascularización miocárdica bajo CEC de la cohorte en estudio.
- Detallar el sangrado postoperatorio y su manejo en los pacientes estudiados.

5. METODOLOGÍA

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Se diseñó un estudio observacional descriptivo retrospectivo.

5.2. Población

- Población de referencia: Pacientes que requieren Revascularización miocárdica bajo CEC en Colombia
- Población accesible: Pacientes llevados a Revascularización miocárdica bajo CEC en la Fundación Cardioinfantil entre enero y julio del año 2019

5.3. Tamaño de muestra

Por tratarse de un estudio de cohorte descriptiva en el que no se contrastarán hipótesis, no requirió cálculo de tamaño muestral.

5.4. Criterios de selección

5.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años llevados a revascularización miocárdica bajo CEC en la Fundación Cardioinfantil durante el periodo enero a julio 2019.
- Dosis de Heparina previa al ingreso de CEC de 380 unidades/kilogramo de peso real.

5.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes sometidos a procedimientos combinados.
- Pacientes sometidos a re-intervención electiva o de urgencia de revascularización miocárdica.
- Pacientes que recibieron heparina en el preoperatorio.
- Pacientes que requieren reingreso a BCP posterior al inicio de protamina.

5.5. Variables

Tabla 2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Naturaleza	Posición en la investigación
Sexo	Sexo biológico según pertenencia	Femenino Masculino	Cualitativa dicotómica	Independiente
Edad	Edad biológica medida en años cumplidos	De 18 a 99 o mas	Cuantitativa discreta	Independiente
Peso	Peso total en kg	De 40 a 100 kg o mas	Cuantitativa continua	Independiente
Talla	Estatura en cm	De 100 a 190 cm o mas	Cuantitativa continua	Independiente
IMC	Relación entre peso y talla	De 10 a 30 o mas	Cuantitativa continua	Independiente
SCT	Superficie del cuerpo en m ²	0,5-2.2 o más	Cuantitativa continua	Independiente
ASA	Clasificación del estado funcional	I: paciente sano II: enfermedad Independiente sistémica controlado III: enfermedad sistémica no controlada IV: enfermedad sistémica grave V: expectativa no mayor 24 hrs con o sin cirugía	cualitativa ordinal	Independiente

Hemodilución normovolémica	Realización de Hemodilución normovolémica	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Independiente
RAP	Realización de Purga retrograda autóloga	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Independiente
Volumen RAP	Volumen del RAP en ml	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Dosis inicial de Heparina pre CEC	Dosis inicial de Heparina en unidades, utilizada previo al inicio de la CEC	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
ACT inicial preCEC	Tiempo de coagulación activado en segundos inicial previo al inicio de la CEC	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Refuerzo de Heparina pre CEC	Uso de Refuerzo de Heparina pre CEC	Si/No	Cualitativa dicotómica	Independiente
Dosis de Heparina pre CEC	Dosis de Heparina en unidades, utilizada previo al inicio de la CEC	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
ACT preCEC	Tiempo de coagulación activado en segundos previo al inicio de la CEC	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Uso de hemoconcentrador	Utilización de hemoconcentrador	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Independiente

Ultrafiltración	Tipo de ultrafiltración	Convencional Convencional + balance Zero Convencional +MUF MUF Balance Zero	cualitativa nominal politómica	Independiente
Uso de GRE en CEC	Adición de Glóbulos rojos empaquetados en CEC	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Independiente
Uso de PFC en CEC	Adición de Plasma Fresco Congelado en CEC	Si/No	Cualitativa dicotómica	Independiente
Dosis total de Heparina	Dosis total de Heparina al terminar la CEC	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
ACT final en CEC	Tiempo de coagulación activado al finalizar la CEC en segundos	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Tiempo de BCP	Tiempo en minutos de bypass cardiopulmonar	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Tiempo de clamp	Tiempo en minutos de pinzamiento aórtico	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Tiempo entre la última dosis de Heparina e inicio de Protamina	Tiempo en minutos entre la última dosis de heparina e inicio de Protamina	0,1,2,3,4...	Cuantitativa continua	Independiente

Dosis inicial de Protamina	Dosis inicial de Protamina en Unidades	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
ACT postprotamina inicial	Tiempo de coagulación activado al finalizar la dosis inicial de Protamina en segundos	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Refuerzo de Protamina	Administración de Refuerzo de Protamina	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Independiente
Dosis total de Protamina	Dosis total de Protamina en Unidades	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
ACT final postprotamina	Tiempo de coagulación activado al finalizar la dosis total de Protamina en segundos	0,1,2,3,4...	Cuantitativa continua	Independiente
Tromboelastograma postprotamina	Uso de Tromboelastograma postprotamina	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Independiente
Tiempo R	Tiempo de reacción, interacción enzimática en minutos	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Tiempo K	Tiempo de formación del coagulo en minutos	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
Angulo alfa	Velocidad de formación de coagulo en grados	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente

Máxima amplitud	Amplitud máxima, funcionalidad plaquetaria	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Independiente
salvador de células	Uso de salvador de células	Si/ NO	Cualitativa dicotómica	Independiente
Recuperado del salvador de células	Volumen en Centímetros cúbicos del recuperado del salvador de células	0,1,2,3,4...	Cuantitativa continua	Independiente
Requerimiento de soporte transfusional en cirugía	Requerimiento de soporte transfusional durante la cirugía	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Dependiente
Total de GRE transfundido en Cirugía	Número de Unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidas en cirugía	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente
Total de PFC transfundido en cirugía	Número de Unidades de plasma fresco congelado transfundidas en cirugía	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente
Total de crioprecipitados transfundido en cirugía	Número de Unidades de crioprecipitados transfundidas en cirugía	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente
Total de PLT transfundido en Cirugía	Número de Unidades de plaquetas	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente

	transfundidas en cirugía			
Uso de factor VIIa recombinante en cirugía	Uso de factor VIIa recombinante en cirugía	Si/ NO	Cualitativa dicotómica	Dependiente
Dosis de factor VIIa recombinante en cirugía	Dosis en mg de factor VII a recombinante en cirugía	1,2,3,4...	Cuantitativa continua	Dependiente
Sangrado en las primeras 24 horas postoperatorias	Volumen en mililitros de sangrado en las primeras 24 hrs postoperatorias	0,1,2,3,4	Cuantitativa discreta	Dependiente
Requerimiento de soporte transfusional en las primeras 24 horas postoperatorias	Requerimiento de soporte transfusional en las primeras 24 horas postoperatorias	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Dependiente
Total de GRE transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias	Numero de Unidades de glóbulos rojos empaquetados transfundidas en las primeras 24 horas postoperatorias	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente
Total de PFC transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias	Número de Unidades de plasma fresco congelado transfundidas en las primeras 24 horas postoperatorias	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente

Total de Crioprecipitados transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias	Número de Unidades de crioprecipitados transfundidas en las primeras 24 horas postoperatorias	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente
Total de PLT transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias	Número de Unidades de plaquetas transfundidas en las primeras 24 horas postoperatorias	0,1,2,3,4...	Cuantitativa discreta	Dependiente
Uso de factor VIIa recombinante en las primeras 24 horas postoperatorias	Uso de factor VIIa recombinante en las primeras 24 horas postoperatorias	Si/ NO	Cualitativa dicotómica	Dependiente
Dosis de factor VIIa recombinante en las primeras 24 horas postoperatorias	Dosis en mg de factor VII a recombinante en las primeras 24 horas postoperatorias	1,2,3,4...	Cuantitativa continua	Dependiente
Exploración mediastinal por sangrado	Requerimiento de exploración mediastinal por sangrado	Si/ No	Cualitativa dicotómica	Dependiente
Estado vital al final de hospitalización	Estado vital al final de la hospitalización	Vivo/ muerto	Cualitativa dicotómica	Dependiente

5.6. Proceso de recolección de la información

5.6.1 Fuentes de Información

Fuentes secundarias:

Base de datos del servicio de perfusión de la Fundación Cardioinfantil,

Historia Clínica electrónica: Clinicalsuite: FCI-IC

Historia Clínica física: FCI-IC

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Ver Anexo 1.

5.6.3 Proceso de obtención de la información

La aplicación del instrumento se realizó por los investigadores principales de acuerdo a cronograma propuesto. Los datos son custodiados por el investigador principal quien conservará registros magnéticos por 15 años para responder a cualquier requerimiento de los comités de ética o cualquier autoridad con capacidad que los requiera.

5.7 Prueba Piloto

Para el presente estudio no se realizó prueba piloto pues se contó con el total de los datos de la población a estudio, recolectados de manera retrospectiva.

5.7. Plan de análisis

Para describir las variables categóricas, se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas que demostraron distribución normal, se calcularon promedios y desviaciones estándar y para aquellas con otra distribución no normal se calcularon medianas con mínimos y máximos. Se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov (ver anexo 1).

Los datos perdidos se eliminaron de los análisis; no se identificaron pérdidas de pacientes ni de seguimiento; los análisis se realizaron en el paquete SPSS®, licencia Universidad del Rosario, las figuras y gráficas se realizaron en Excel ®.

5.9 Control de errores y sesgos

Tratándose de un estudio donde la fuente de información es secundaria y corresponde a las historias clínicas de los pacientes que constituyeron la muestra, existió la posibilidad del sesgo de información- registro, en la tabla 3. se muestra el método de control utilizado; el manejo de los datos perdidos fue la eliminación de los análisis, no hubo pérdidas de pacientes ni de seguimiento.

Tabla 3. Control de sesgos

Tipo de sesgo	Probabilidad de ocurrencia	Método de control
Sesgo de información- registro	Alta	Triple chequeo: registro anestesia, perfusión y enfermería: Fase de recolección

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (44).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia, Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (45).

La presente investigación fue clasificada dentro de la categoría menor que el mínimo, ante el uso de fuente de datos secundaria, no se requiere consentimiento informado; sin embargo, se protegió la identidad de los pacientes mediante la codificación que impida su reconocimiento y se presentó ante el comité de ética FCI. Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Fue responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las bases de datos y cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo, siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a personas o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional. El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología mediante Acta 13-2020 y cuenta con aval metodológico de la Universidad del Rosario.

7. RESULTADOS

Durante el periodo de Enero a Julio de 2019, en la Fundación Cardioinfantil- Instituto de cardiología se llevaron 190 pacientes a revascularización miocárdica con circulación extracorpórea. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron en el estudio a 82 pacientes (Figura 1).

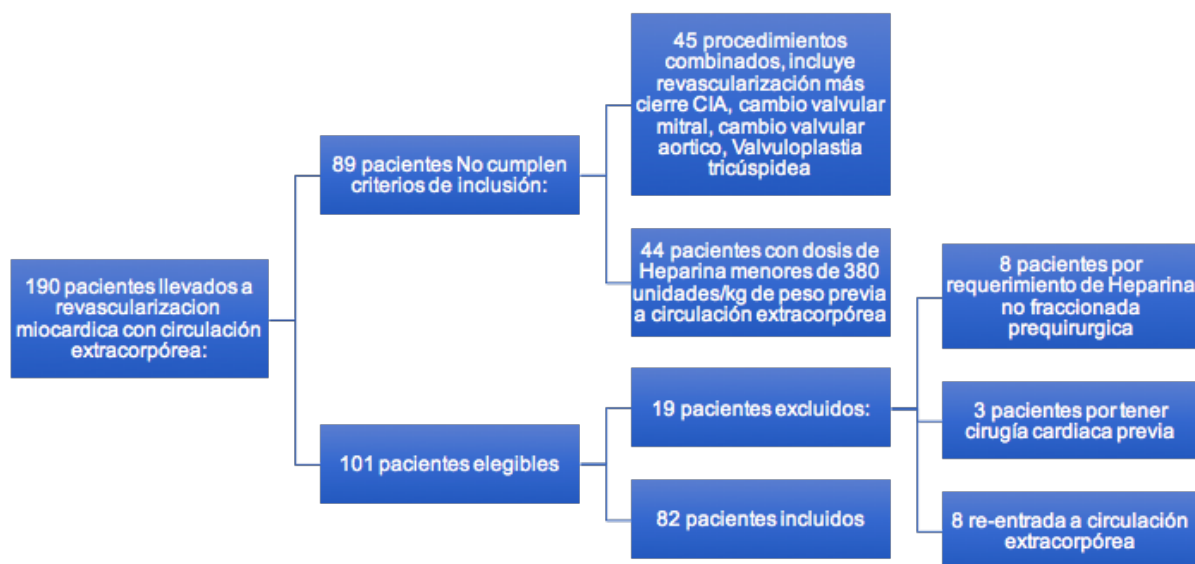


Figura 1. Flujograma de ingreso de pacientes al estudio: Fuente: Elaboración propia.

Respecto a la sensibilidad a la Heparina, 34 pacientes se categorizaron como grupo de sensibilidad reducida, 41 pacientes con sensibilidad intermedia, 7 pacientes con hipersensibilidad a la heparina (Figura 2).

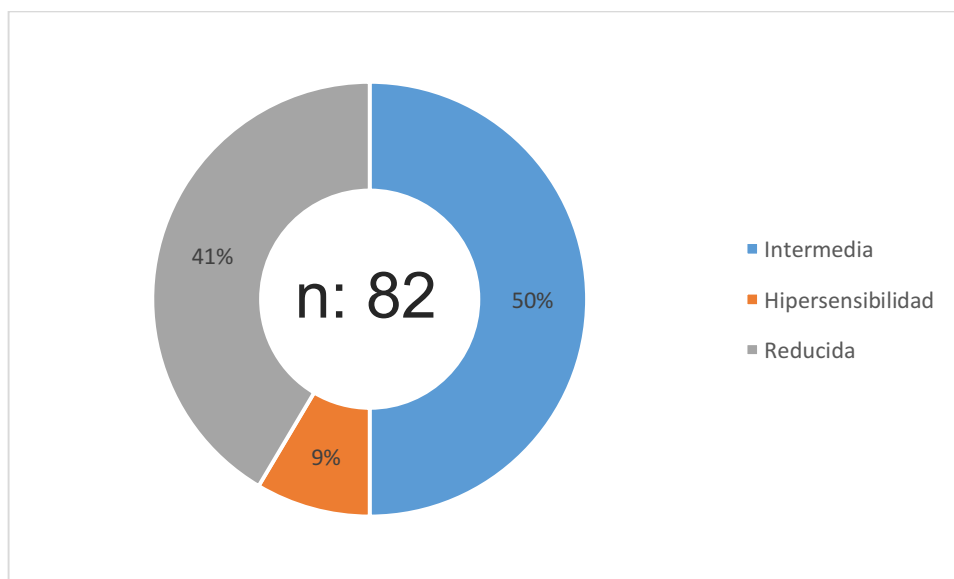


Figura 2 Distribución de sensibilidad a la heparina. Fuente: Elaboración propia.

En la tabla 4. se especifica la descripción sociodemográfica de los pacientes llevados a revascularización miocárdica durante enero a julio de 2019, se realizó una exploración de la distribución de las categorías entre los grupos.

Tabla 4 Caracterización de la población de estudio

	Sensibilidad a la heparina		
	Reducida n= 34	Intermedia n= 41	Hipersensibilidad n= 7
Sexo			
Hombre	28 (82,4)	34 (82,9)	5 (71,4)
Mujer	6 (17,6)	7 (17,1)	2 (28,6)
Edad (años)	65 ± 6	68 ± 8	67 ± 7
Peso (kg)	73,5 [46 – 105]	68 [52 – 104]	67 [52 – 88]
Talla (cm)	166,5 [149 – 182]	164 [144 – 184]	160 [155 – 170]
IMC	27,2 [18,4 – 33,5]	25,2 [20,3 – 31,4]	25,8 [20,6 – 34,4]
Superficie corporal total (m2)	1,79 ± 0,18	1,74 ± 0,16	1,76 ± 0,17
Clasificación ASA			
III	29 (85,3)	32 (78,0)	6 (85,7)
IV	5 (14,7)	9 (22,0)	1 (14,3)
Tiempo de CEC (min.)	98 [55 - 193]	107 [49 - 177]	101 [75 - 132]
Tiempo de clamp (min.)	76 [44 - 155]	84 [28 -162]	82 [59 - 115]

Datos se presentan en: medias ± SD o medianas [Mínimo - Máximo] o n (%).
IMC: Índice de masa corporal, ASA: American Society of Anesthesiologist physical status classification; CEC: Circulación extracorpórea.

En cuanto a las características clínicas la razón de masculinidad es de 4,5 a 1, la edad promedio fue de 67 años, el índice de masa corporal varió entre los 18,4 y 34,5, el 81,7% de los pacientes tenían clase funcional ASA III; el tiempo de circulación extracorpórea y el tiempo de clampeo aórtico fue muy variable (Tabla 4).

Respecto a la heparinización previa a la circulación extracorpórea, se reportan ACT inicial desde 225 segundos en el grupo sensibilidad reducida, este grupo requirió más refuerzo de heparina y dosis totales de heparina previo al ingreso a CEC mayores y un ACT de ingreso a CEC desde los 380 segundos. En ningún grupo se reportaron eventos trombóticos en la circulación extracorpórea (Tabla 5)

Tabla 5 Heparinización previa a la circulación extracorpórea

	Sensibilidad a la heparina		
	Reducida n= 34	Intermedia n= 41	Hipersensibilidad n= 7
Dosis inicial de heparina	30000 [19000 – 40000]	27000 [20000 - 40000]	30000 [22000 - 36000]
Dosis inicial de heparina por kg de peso	401 [381 - 521]	404 [380 - 500]	409 [385 - 448]
ACT inicial pre CEC	437 [225 - 479]	564 [484 - 742]	827 [771 - 999]
Refuerzo de Heparina pre CEC			
<i>Si</i>	14 (41,2)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>No</i>	20 (58,8)	40 (97,6)	7 (100,0)
Dosis total de Heparina pre CEC	31000 [19000 - 47000]	27500 [20000 - 40000]	30000 [22000 - 36000]
Dosis total de Heparina pre CEC por kg de peso	415 [381 - 580]	405 [380 - 500]	409 [385 - 448]
ACT pre CEC	466 [380 - 825]	564 [484 - 742]	827 [771 - 999]
Datos se presentan en: medias $\pm$ SD o medianas [Mínimo - Máximo] o n (%).			
ACT: Tiempo de coagulación activado; pre-CEC: previo a circulación extracorpórea			

Con relación a las técnicas de ahorro sanguíneo, se usó la purga autóloga retrograda (RAP) en el 78% de los pacientes, mientras la hemodilución normovolémica se usó en el 28% de los casos, el hemoconcentrador fue usado en el 45,1% de los casos, siendo la ultrafiltración convencional el método más común y la utilización del salvador de células se dio en el 39% de los casos, con un volumen recuperado celular promedio de 693,7 ml. (Tabla 6).

Tabla 6 Técnicas de ahorro según la categorización de la sensibilidad a la heparina.

	Sensibilidad a la heparina		
	Reducida n= 34	Intermedia n= 41	Hipersensibilidad n= 7
Hemodilución normovolémica			
<i>Si</i>	10 (29,4)	11 (26,8)	2 (28,6)
<i>No</i>	24 (70,6)	30 (73,2)	5 (71,4)
Uso de RAP			
<i>Si</i>	31 (91,2)	32 (78,0)	7 (100,0)
<i>No</i>	3 (8,8)	9 (22,0)	0 (0,0)
Volumen RAP	400 [200 - 800]	400 [300 - 800]	400 [300 - 700]
Uso de Hemoconcentrador			
<i>Si</i>	19 (55,9)	16 (39,0)	2 (28,6)
<i>No</i>	15 (44,1)	25 (61,0)	5 (71,4)
Ultrafiltración			
<i>CUF</i>	15 (44,1)	15 (36,6)	2 (28,6)
<i>CUF+ZBUF</i>	4 (11,8)	1 (2,4)	0 (0,0)
<i>Ninguno</i>	15 (44,1)	25 (61,0)	5 (71,4)
Uso de salvador de células			
<i>Si</i>	12 (35,3)	17 (41,5)	3 (42,9)
<i>No</i>	22 (64,7)	24 (58,5)	4 (57,1)
Volumen recuperado del salvador de células	705,8 ± 207,3	577,3 ± 214,4	798 ± 265,7
Datos se presentan en: medias ± SD o medianas [Mínimo - Máximo] o n (%). RAP: Purga autóloga retrograda; CUF: ultrafiltración convencional, ZBUF: Ultrafiltración Balance Zero			

En el requerimiento de soporte transfusional durante la circulación extracorpórea, el grupo de sensibilidad reducida, dos pacientes requirieron transfusión de una unidad de GRE y 1 paciente recibió 2 unidades de GRE, en ninguno se utilizó plasma fresco congelado. Del grupo sensibilidad intermedia, 4 pacientes requirieron transfusión de una unidad de GRE y 4 pacientes recibieron 2 unidades de GRE, ninguno usó plasma fresco congelado, mientras que del grupo con hipersensibilidad a la heparina 1 paciente requirió transfusión de una unidad de GRE, ninguno uso plasma fresco congelado.

Para a la reversión de la heparinización, se utilizó protamina, el tiempo entre la última dosis de heparina y el inicio de la protamina fue mayor en el grupo de hipersensibilidad; la dosis inicial y total de protamina variaron entre las 25000 y 77000 unidades, con un rango intercuartilico menor en el grupo hipersensible; aunque el ACT inicial post-protamina no se reportó en el grupo de hipersensibilidad, el 42,9% de los casos utilizó refuerzo de protamina, siendo menor su uso en el grupo sensibilidad intermedia. El ACT final postprotamina, tuvo

un promedio de 126 segundos en la cohorte, siendo mayor en el de sensibilidad intermedia (Tabla 6).

La relación protamina: heparina mediana osciló entre 0,5:1 y 1,3:1, el rango más amplio lo presentó el grupo con hipersensibilidad, en el 87,8% de la cohorte esta relación fue menor de 1:1 (Tabla 7; Figura 3).

Tabla 7 Dosis de heparina total, dosis de protamina total, relación protamina: heparina según la sensibilidad a la heparina

	Sensibilidad a la heparina		
	Reducida n= 34	Intermedia n= 41	Hipersensibilidad n= 7
Dosis total de heparina	51970 ± 11647	45353 ± 8782	43143 ± 6011
Dosis total de heparina CEC por kg de peso	725,9 ± 107,7	666,2 ± 90,9	621,6 ± 88,7
Tiempo entre la última dosis de heparina e inicio de protamina	60 [5 - 135]	52,5 [5 - 140]	101 [5 - 171]
Dosis inicial de protamina	40000 [25000 - 77000]	40000 [25000 - 60000]	40000 [28400 - 45000]
ACT postprotamina inicial	122,9 ± 11,3	132 ± 17,7	-
Refuerzo de protamina			
<i>Si</i>	7 (20,6)	6 (14,6)	3 (42,9)
<i>No</i>	27 (79,4)	35 (85,4)	4 (57,1)
Dosis total de protamina	45000 [25000 - 77000]	40000 [25000 - 60000]	45000 [28400 - 45000]
ACT final post-protamina	123,1 ± 10,6	132,8 ± 17,6	123,0 ± 19,8
Relación heparina: Protamina	0,73 [0,5 - 1,2]	0,69 [0,5 - 1,0]	0,70 [0,5 - 1,3]
Datos se presentan en: medias ± SD o medianas [Mínimo - Máximo] o n (%).			
CEC: Circulación extracorpórea, ACT: Tiempo de coagulación activado.			

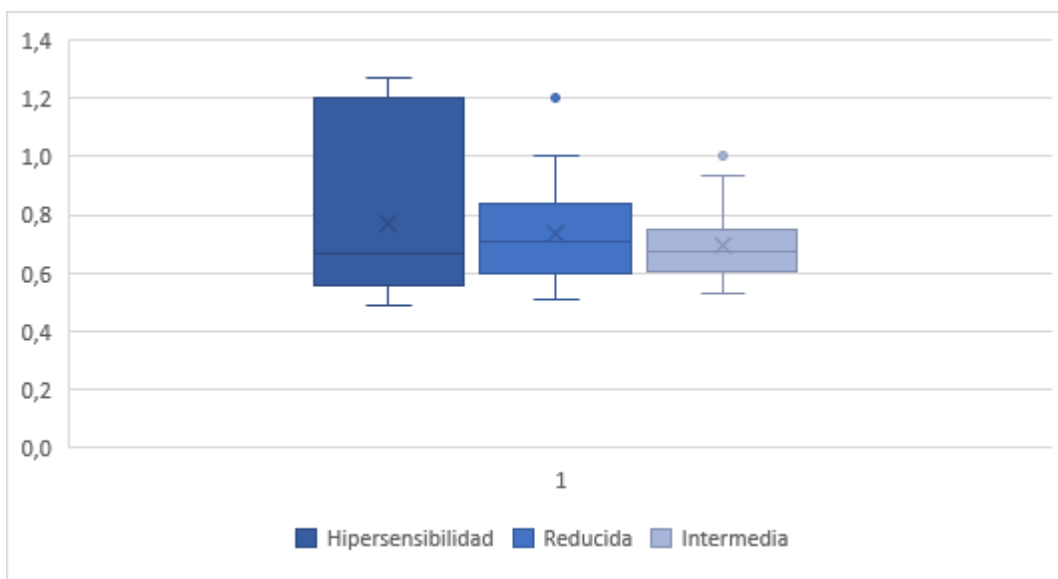


Figura 3 Relación protamina: heparina según la sensibilidad a la heparina.

En cuanto al requerimiento de soporte transfusional durante la cirugía, fue mayor en el grupo de sensibilidad reducida, con un 20,6% de los pacientes; el hemoderivado intraoperatorio más utilizado fueron los glóbulos rojos empaquetados en el 13,4% de los casos (Tabla 8).

Tabla 8 Soporte transfusional durante la cirugía según la sensibilidad a la heparina

	Sensibilidad a la heparina		
	Reducida n= 34	Intermedia n= 41	Hipersensibilidad n= 7
Requerimiento de soporte transfusional en cirugía			
<i>Si</i>	7 (20,6)	6 (14,6)	1 (14,3)
<i>No</i>	27 (79,4)	35 (85,4)	6 (85,7)
Total de GRE transfundido en cirugía			
<i>0</i>	29 (85,3)	36 (87,8)	6 (85,7)
<i>1</i>	4 (11,8)	3 (7,3)	0 (0,0)
<i>2</i>	1 (2,9)	2 (4,9)	1 (14,3)
Total de PFC transfundido en cirugía			
<i>0</i>	33 (97,1)	41 (100,0)	7 (100,0)
<i>3</i>	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total de crioprecipitados transfundidos en cirugía			
<i>0</i>	33 (97,1)	40 (97,6)	7 (100,0)

5	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
7	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total de PLT transfundido en cirugía			
0	31 (91,2)	39 (95,1)	7 (100,0)
Datos se presentan en: medias $\pm$ SD o medianas [Mínimo - Máximo] o n (%).			
GRE: Glóbulos rojos empaquetados, PFC: Plasma fresco congelado, PLT: unidades de plaquetas			

En ninguno de los pacientes de esta cohorte se utilizó Tromboelastograma post-protamina, ni se administró Factor VII activado recombinante durante la cirugía.

El sangrado en las primeras 24 horas del postoperatorio tuvo un rango inter-cuartilico más amplio en el grupo de sensibilidad intermedia, aunque fue muy variable en todos los grupos, El 19,5% de los pacientes requirieron soporte transfusional, siendo mayor en el grupo sensibilidad intermedia con un 22%; El hemoderivado más usado fueron los glóbulos rojos empaquetados, seguido por las plaquetas (Tabla 9).

Tabla 9 Sangrado en las primeras 24 horas según la sensibilidad a la Heparina.

	Sensibilidad a la heparina		
	Reducida n= 34	Intermedia n= 41	Hipersensibilidad n= 7
Sangrado en las primeras 24 horas postoperatorias	485 [135 - 1200]	590 [116 - 2465]	390 [190 -1400]
Requerimiento de soporte transfusional en las primeras 24 horas postoperatorias			
<i>Si</i>	6 (17,6)	9 (22,0)	1 (14,3)
<i>No</i>	28 (82,4)	32 (78,0)	6 (85,7)
Total de GRE transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias			
0	28 (82,4)	32 (78,0)	7 (100,0)
1	5 (14,7)	7 (17,1)	0 (0,0)
2	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
4	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Total de PFC transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias			
0	34 (100,0)	39 (95,1)	7 (100,0)
5	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
6	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Total de crioprecipitados transfundidos en las primeras 24 horas postoperatorias			
0	34 (100,0)	41 (100,0)	7 (100,0)
Total de PLT transfundido en las primeras 24 horas postoperatorias			
0	33 (97,1)	38 (92,7)	6 (85,7)
6	1 (2,9)	2 (4,9)	1 (14,3)
12	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)
Datos se presentan en: medias $\pm$ SD o medianas [Mínimo - Máximo] o n (%).			

GRE: Glóbulos rojos empaquetados, PFC: Plasma fresco congelado, PLT: unidades de plaquetas.

Ningún paciente requirió la administración de Factor VII activado recombinante durante las primeras 24 horas de postoperatorio en UCI. Se requirió exploración mediastinal por sangrado, en 1 de 82 pacientes, que perteneció al grupo sensibilidad intermedia.

Explorando el estado vital al final de la hospitalización, se encontró un desenlace fatal en el grupo con hipersensibilidad y uno el grupo con sensibilidad intermedia, mientras el grupo de sensibilidad reducida no presentó ninguno.

8. DISCUSIÓN

La población llevada a revascularización miocárdica con circulación extracorpórea incluida en este estudio, fue de predominio masculino con una frecuencia más alta que la reportada para Colombia 2019, la edad promedio fue similar a la descrita a nivel nacional (3,10).

El manejo de la heparinización antes del inicio de la circulación extracorpórea se considera un reto su manejo ante la respuesta individual a la heparina (4,7), en esta cohorte se incluyeron 82 pacientes, encontrándose una mayor proporción de pacientes con sensibilidad reducida a la heparina, y una menor razón de pacientes con hipersensibilidad a la heparina comparado con lo encontrado por Ma en 2019 (6), lo que plantea la posibilidad de variabilidad poblacional.

En cuanto a las características sociodemográficas y clínicas, los grupos fueron similares, aunque en el estudio de Ma el IMC es menor en el grupo de sensibilidad reducida (6).

Siguiendo la recomendación sobre la dosis titulada de heparina (4), el requerimiento de esta cohorte de refuerzo de heparina, la dosis total de heparina previo al ingreso de circulación extracorpórea fue mayor en el grupo de sensibilidad reducida, el ACT de ingreso a circulación extracorpórea más bajo fue en dicho grupo sin ningún evento trombótico reportado en el circuito de circulación extracorpórea, acorde a lo reportado (46).

Teniendo en cuenta el uso de las técnicas de ahorro sanguíneo y su impacto en el requerimiento de transfusión, en este estudio la más usada fue la purga autóloga retrograda (RAP), seguida por la hemofiltración convencional, el salvador de células y la hemodilución normovolémica; su uso no se describió en el estudio chino (6).

No hay evidencia que relacione las diferentes técnicas de ahorro con la sensibilidad a la heparina; sin embargo, el uso del RAP ha demostrado reducción en la tasa de transfusión (47). En el presente estudio se trataron 70 pacientes con RAP, lo cual pudo prevenir la transfusión de casi 9 unidades de glóbulos rojos, aplicando un número necesario a tratar de

8 reportado en 2018 (48) también puede reducir del tiempo de estancia hospitalaria, que no fue evaluado en esta investigación (49).

El uso de la ultrafiltración ha demostrado una reducción significativa tanto del sangrado postoperatorio como del requerimiento transfusional (50), mejoría del índice cardíaco y de los índices de oxigenación con su utilización (51). También se ha descrito que la hemodilución normovolémica no reduce los niveles de antitrombina III, sin afectar el efecto de la heparina (52).

En esta cohorte se identificó un recuperado celular promedio de 693,7 ml considerándose costo- efectivo según lo reportado (53,54). Además, su uso ha demostrado inducir la formación de trombina, activar la fibrinólisis y disminuir la inhibición de la fibrinólisis (55), sigue siendo recomendado en pacientes con edad avanzada, anemia preoperatoria, bajo tamaño corporal, medicación preoperatoria con antitrombóticos o anti-plaquetarios o en cirugías emergentes (56).

La dosis total de heparina al finalizar la circulación extracorpórea fue mayor de 400 u/kg en todos los grupos, siendo mayor en el grupo de sensibilidad reducida con 725,9 U/kg, esto puede generar un rebote de heparina, en esta investigación no se evaluó el uso de infusión protamina por 6 horas postoperatoria (4).

Analizando la reversión de la heparinización, se administró una dosis inicial y total de protamina, mayor en el grupo hipersensible, lo que difirió con otros estudios, donde era similar entre los grupos (6,43); el ACT postprotamina fue de mayor en el grupo de sensibilidad intermedia con $132,8 \pm 17,6$ segundos, mientras en otros estudios el grupo de hipersensibilidad a la heparina tuvo un ACT más alto $144,8 \pm 16,7$ segundos (6).

La relación protamina: heparina mediana fue menor de 1:1 en el 87,8% de la cohorte, esta relación es menores a la descrita en otros reportes, lo que podría impactar en un menor sangrado postoperatorio, teniendo en cuenta los efectos anticoagulantes de la protamina al usar una relación protamina: heparina 3:1, estando acorde con las recomendaciones (4,6,31).

Examinando el sangrado y el requerimiento transfusional en las primeras 24 horas postoperatorias fue mayor en el grupo de sensibilidad intermedia, lo que contrasta con lo reportado, donde la pérdida sanguínea postoperatoria fue 20 a 25% menor en el grupo de sensibilidad intermedia comparado con los grupos de sensibilidad reducida e hipersensibilidad a la heparina respectivamente (6); la exploración mediastinal y la mortalidad entre los grupos fue similar.

En esta investigación se identificaron como limitaciones un tamaño poblacional pequeño que cumplió con los criterios de inclusión, el uso de una dosis inicial de heparina que no es equivalente en todos los pacientes, que puede variar entre los 300 y 400 unidades/kilogramo; el cálculo de la dosis de heparina inicial con peso real y no peso ideal en los pacientes con IMC mayor de 30, puede generar una sobredosificación (25), además el ACT basal previo a la administración de heparina no se evaluó, porque su uso no es rutinario en nuestro medio, esto impidió la inclusión en el análisis de variables como el índice de sensibilidad a la heparina (6) y también el uso de Protamina de diferentes casas comerciales que pudo haber afectado los resultados.

Esta investigación se puede considerar una cohorte descriptiva retrospectiva original a nivel regional porque aporta en el vacío del conocimiento sobre la sensibilidad individual a la heparina de nuestra población, así como el uso de las técnicas de ahorro sanguíneo, la relación protamina: heparina, el sangrado intra-quirúrgico y postoperatorio, la frecuencia de exploración mediastinal por sangrado y la mortalidad intrahospitalaria según dicha sensibilidad.

Se podrían plantear nuevos estudios prospectivos con una población de mayor tamaño, con un periodo de recolección más amplio para encontrar diferencias significativas como las planteadas en otros estudios (6) y poder plantear un modelo que permita identificar factores de riesgo asociados al sangrado postoperatorio según la sensibilidad a la heparina, también sería interesante poder medir niveles de antitrombina III y RNA mensajero del factor X para hacer más objetiva dicha sensibilidad a la heparina en nuestro medio.

Este estudio nos permite reconocer que en nuestra población de impacto los hombres tienen una frecuencia más alta de requerir una revascularización miocárdica con circulación

extracorpórea que lo referido a nivel nacional; en cuanto a la heparinización entramos a circulación extracorpórea con ACT menores de 480 segundos sin eventos adversos, además permite explorar el uso las diversas técnicas de ahorro sanguíneo, describir la relación protamina: heparina utilizada y la importancia de usar una monitoria de la reversión con Protamina.

9. CONCLUSIONES

En esta cohorte predominó la sensibilidad intermedia a la heparina, teniendo mayor sangrado y requerimiento de soporte transfusional postoperatorio, probablemente asociado a un ACT final post-protamina más alto, sin embargo, el uso de una reversión de la anticoagulación con una relación protamina: heparina menor a 1:1 podría explicar un sangrado postoperatorio menor en los grupos de sensibilidad reducida e hipersensibilidad, aunque impresiona ser insuficiente para el grupo de sensibilidad intermedia a la heparina.

Se plantea la necesidad de nuevos estudios para poder establecer cuál es la relación protamina: heparina y el ACT final post-protamina menos asociado con el sangrado en nuestra población de impacto, además identificar otros factores de riesgo asociados al sangrado postoperatorio, teniendo en cuenta posibles factores de confusión y limitaciones identificadas en esta cohorte.

10. ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

10.1. Cronograma

Actividad / meses	1-4	5-7	8-9
Documento maestro	x	x	
Presentación al servicio, comité de ética e investigaciones FCI		x	x
Análisis de bases de datos			x
Creación artículo			x
Sustentación artículo			x
Corrección y entrega de informe final UR			x

OBSERVACIÓN: Fecha de consulta de historias clínicas: A partir de la Aprobación definitiva del protocolo de investigación por el Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil.

10.2. Presupuesto

PRESUPUESTO GENERAL				
Entidades financiadoras				
Rubros	Dirección de gestión del conocimiento			
	Universidad del Rosario			
	Dinero	Especie	Dinero	Especie
Personal	\$0	\$0	\$0	\$50088360
Materiales e insumos	\$0	\$0	\$0	\$2120000
Servicios técnicos	\$0	\$0	\$0	\$600000
Material bibliográfico	\$0	\$9792220	\$0	\$0
Equipos y software	\$0	\$8183700	\$0	\$0
Salidas de campo	\$0	\$0	\$0	\$0
TOTAL	\$0	\$17975920	\$0	\$52808360

PRESUPUESTO DETALLADO										
PERSONAL								Dirección de gestión del conocimiento		Universidad del Rosario
NOMBRE DEL PARTICIPANTE	Nivel máximo de formación	Rol en el proyecto	Tipo de participante	Actividades a realizar en el proyecto	Horas dedicación	Numero de meses	Valor hora	Dinero	Especie	Dinero Especie
Leonardo Castro Perdomo	Especialización clínica	Investigador principal	Residente anestesia cardiotorácica	Elaboración de protocolo, recolección y análisis de datos, redacción documentos y artículos	4	5	59			12522090
					2		62			
							9			

Maria del Pilar Mesa Gomez	Especialización clínica	Investigador principal	Especialista en perfusión	Elaboración de protocolo, recolección y análisis de datos, redacción documentos y artículos	4	5	59	12522090
Germán Franco Gruntorad	Especialización clínica	Investigador principal	Especialista en anestesia cardiotorácica, asesor temático	Elaboración de protocolo, recolección y análisis de datos, redacción documentos y artículos	4	5	59	12522090
Juan Carlos Kling	Especialización clínica	Investigador principal	Especialista en anestesia cardiotorácica, asesor temático	Elaboración de protocolo, recolección y análisis de datos, redacción documentos y artículos	4	5	59	12522090
Anacaona Martínez Del Valle	Maestría	Asesor Metodológico	Externo	Asesor metodológico, revisión y corrección de protocolo e informe final	1	3	59	2146644
				metodológico, 2			62	
				o, revisión y 9				
				corrección de				
				protocolo e				
				informe final				

11. BIBLIOGRAFIA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J*. 2018 Jan;39(2):119–77.
2. Kaplan J, Augoustides J, Menecke G, Maus T, Reich D. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*. Seventh ed. Elsevier; 2016.
3. DANE. Estadísticas Vitales (EEVV). Nacimientos y Defunciones. IV trimestre 2018pr - Año corrido 2018pr [Internet]. Bogotá DC; 2019. Available from: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt_estadisticasvitalas_IVtrim_2018pr-28-marzo-2019.pdf
4. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, 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 Feb;105(2):650–62.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2020 Feb 4];140(11):e563–95. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000677>
6. Ma H-P, Xu W-F, Yu J, Wang J, Zheng H. Heparin sensitivity and postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Dec;
7. Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2013 Jun;116(6):1210–22.
8. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 4]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
9. Gomez LA. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica*. 2011;31(4):469–73.
10. DANE. Defunciones no fetales 2019 preliminar [Internet]. [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2019>
11. Fundación Cardioinfantil. Nuestra historia [Internet]. [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://www.cardioinfantil.org/quienes-somos/nuestra-historia/>
12. Fundación Cardioinfantil. Informe mensual junio 2019 - salas de cirugía. Bogotá; 2019.
13. Cooke GE, Goldschmidt-Clermont PJ. The safety and efficacy of aspirin and clopidogrel as a combination treatment in patients with coronary heart disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Nov;5(6):815–26.

14. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Prevention of coronary heart disease with aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, costs and cost-effectiveness. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):493–503.
15. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European. *Eur Heart J*. 2018 Jan;39(3):213–60.
16. Baumann Kreuziger L, Karkouti K, Tweddell J, Massicotte MP. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. *J Thromb Haemost*. 2018 Nov;16(11):2133–46.
17. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2667–74.
18. Fox KAA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation*. 2004 Sep;110(10):1202–8.
19. Onishi A, St Ange K, Dordick JS, Linhardt RJ. Heparin and anticoagulation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun;21:1372–92.
20. Lander H, Zammert M, FitzGerald D. Anticoagulation management during cross-clamping and bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016 Sep;30(3):359–70.
21. DeBois WJ, Liu J, Elmer B, Ebrahimi H, Voevidko L, Lee LY, et al. Heparin sensitivity test for patients requiring cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2006 Dec;38(4):307–9.
22. Medtronic. HMS Plus. Hemostasis Management System [Internet]. [cited 2020 Feb 4]. Available from: http://www.medtronic.com/ihtm/downloads/HMS_Plus_Brochure_200501780d_EN_FINAL.pdf
23. Hofmann B, Bushnaq H, Kraus FB, Raspe C, Simm A, Silber RE, et al. Immediate effects of individualized heparin and protamine management on hemostatic activation and platelet function in adult patients undergoing cardiac surgery with tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Perfusion*. 2013 Sep;28(5):412–8.
24. Garvin S, FitzGerald DC, Despotis G, Shekar P, Body SC. Heparin concentration-based anticoagulation for cardiac surgery fails to reliably predict heparin bolus dose requirements. *Anesth Analg*. 2010 Oct;111(4):849–55.
25. Vienne M, Haas E, Wipf T, Grunebaum L, Levy F, Sattler L, et al. Adjusted calculation model of heparin management during cardiopulmonary bypass in obese patients: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Aug;35(8):613–20.
26. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018 May;120(5):914–27.
27. Lee GM, Joglekar M, Kuchibhatla M, Khandelwal S, Qi R, Rauova L, et al. Serologic characterization of anti-protamine/heparin and anti-PF4/heparin antibodies. *Blood Adv*. 2017 Apr;1(11):644–51.

28. Medscape 7.1. WebMD LLC; 2019.
29. Bakchoul T, Jouni R, Warkentin TE. Protamine (heparin)-induced thrombocytopenia: a review of the serological and clinical features associated with anti-protamine/heparin antibodies. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep;14(9):1685–95.
30. Singla A, Sullivan MJ, Lee G, Bartholomew J, Kapadia S, Aster RH, et al. Protamine-induced immune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2013 Oct;53(10):2158–63.
31. Khan NU, Wayne CK, Barker J, Strang T. The effects of protamine overdose on coagulation parameters as measured by the thrombelastograph. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Jul;27(7):624–7.
32. Willems A, Savan V, Faraoni D, De Ville A, Rozen L, Demulder A, et al. Heparin Reversal After Cardiopulmonary Bypass: Are Point-of-Care Coagulation Tests Interchangeable? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Oct;30(5):1184–9.
33. Vonk ABA, Veerhoek D, van den Brom CE, van Barneveld LJM, Boer C. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Apr;28(2):235–41.
34. Gautam NK, Schmitz ML, Harrison D, Zabala LM, Killebrew P, Belcher RH, et al. Impact of protamine dose on activated clotting time and thromboelastography in infants and small children undergoing cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth*. 2013 Mar;23(3):233–41.
35. Wakefield TW, Hantler CB, Wroblewski SK, Crider BA, Stanley JC. Effects of differing rates of protamine reversal of heparin anticoagulation. *Surgery*. 1996 Feb;119(2):123–8.
36. Valchanov K, Falter F, George S, Burt C, Roscoe A, Ng C, et al. Three Cases of Anaphylaxis to Protamine: Management of Anticoagulation Reversal. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Feb;33(2):482–6.
37. Madani H, Sadiki EO, Bouziane M, Amaarouch S, Madani M, Khatouf M. [Anaphylaxis to protamine during cardiovascular surgery]. *Ann Pharm Fr*. 2014 May;72(3):143–5.
38. Levy JH, Bartz RR. Protamine, is something fishy about it? The spectre of anaphylaxis continues. Vol. 33, *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. United States; 2019. p. 487–8.
39. Bruins P, te Velthuis H, Eerenberg-Belmer AJ, Yazdanbakhsh AP, de Beaumont EM, Eijssman L, et al. Heparin-protamine complexes and C-reactive protein induce activation of the classical complement pathway: studies in patients undergoing cardiac surgery and in vitro. *Thromb Haemost*. 2000 Aug;84(2):237–43.
40. Del Duca D, Sheth SS, Clarke AE, Lachapelle KJ, Ergina PL. Use of methylene blue for catecholamine-refractory vasoplegia from protamine and aprotinin. *Ann Thorac Surg*. 2009 Feb;87(2):640–2.
41. Ocal A, Kiriş I, Erdiñç M, Peker O, Yavuz T, Ibrişim E. Efficiency of prostacyclin in the treatment of protamine-mediated right ventricular failure and acute pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 2005 Sep;207(1):51–8.
42. Guan Z, Shen X, Zhang Y-J, Li X-G, Gao Y-F, Tan J, et al. Use of epoprostenol to treat severe pulmonary vasoconstriction induced by protamine in cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e10908.
43. Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: a meta-analysis. *Neth J Med*. 2013 Apr;71(3):123–7.

44. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research involving Human Subjects [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/2/>
45. Resolución No 008430/1993 de 4 de Octubre, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Colombia. República de Colombia Ministerio de Salud; 1993.
46. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 May;69(5):685–9.
47. Trapp C, Schiller W, Mellert F, Halbe M, Lorenzen H, Welz A, et al. Retrograde Autologous Priming as a Safe and Easy Method to Reduce Hemodilution and Transfusion Requirements during Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;63(7):628–34.
48. Hofmann B, Kaufmann C, Stiller M, Neitzel T, Wienke A, Silber R-E, et al. Positive impact of retrograde autologous priming in adult patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2018 May;13(1):50.
49. Kearsey C, Thekkudan J, Robbins S, Ng A, Lakshmanan S, Luckraz H. Assessing the effectiveness of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass machine in isolated coronary artery bypass grafts. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013 Apr;95(3):207–10.
50. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J cardiothoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 2006 Dec;30(6):892–7.
51. Kiziltepe U, Uysalel A, Corapcioglu T, Dalva K, Akan H, Akalin H. Effects of combined conventional and modified ultrafiltration in adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2001 Feb;71(2):684–93.
52. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M, et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg*. 2017 Mar;124(3):743–52.
53. Al-Mandhari S, Maddali MM, Al-Bahrani MJ. Cell salvage during coronary artery bypass surgery and allogenic blood exposure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015 Oct;23(8):913–6.
54. Wang H, Zheng W, Fang W, Meng G, Zhang L, Zhou Y, et al. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of intraoperative blood salvage in OPCABG with different amount of bleeding: a single-center, retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Oct;13(1):109.
55. Scrascia G, Rotunno C, Nanna D, Rociola R, Guida P, Rubino G, et al. Pump blood processing, salvage and re-transfusion improves hemoglobin levels after coronary artery bypass grafting, but affects coagulative and fibrinolytic systems. *Perfusion*. 2012 Jul;27(4):270–7.
56. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA 2nd, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007 May;83(5 Suppl):S27-86.

12. ANEXOS

Anexo 1. Formato de recolección de información

 Universidad del Rosario		SENSIBILIDAD A LA HEPARINA, REVERSIÓN Y SANGRADO EN REVASCULARIZACIÓN MIOCARDICA: COHORTE RETROSPECTIVA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, 2019										 FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA	
Código	Sexo	Edad	Peso	Talla	IMC	SCT	ASA	Hemodilucion_normovolemica	RAP	Volumen_RAP	DOSIS_INICIAL_HEPARINA	DOSIS_INICIAL_HEPARINA_KG_PESO	ACT_INICIAL_PRE_CEC

 Universidad del Rosario		SENSIBILIDAD A LA HEPARINA, REVERSIÓN Y SANGRADO EN REVASCULARIZACIÓN MIOCARDICA: COHORTE RETROSPECTIVA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, 2019										 FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA	
REFUERZO_HEPARINA_PRECEC	Dosis_total_Heparina_pre_CEC	DOSIS_HEPARINA_KG_PESO	ACT_preCEC	SENSIBILIDAD_A_HEPARINA	Uso_hemoconcentrador	Ultrafiltracion	Uso_GRE_CEC	Uso_PFC_CEC	Dosis_total_Heparina	ACT_FINAL_CEC	Tiempo_BCP	Tiempo_clamp	Tiempo_ultima_dosis_Heparina_e_inicio_Protamina

 Universidad del Rosario		SENSIBILIDAD A LA HEPARINA, REVERSIÓN Y SANGRADO EN REVASCULARIZACIÓN MIOCARDICA: COHORTE RETROSPECTIVA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, 2019										 FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA		
Dosis_inicial_Protamina	ACT_postprotamina_inicial	Refuerzo_Protamina	Dosis_total_Protamina	ACT_final_postprotamina	Relacion_heparina_Protamina	Tromboelastograma_postprotamina	Tiempo_R	Tiempo_K	Angulo_alfa	Maxima_amplitud	Uso_salvador_celulas	Recuperado_salvador_celulas	Requerimiento_soporte_transfusional_cirugia	Total_GRE_transfundido_Cirugia

 Universidad del Rosario		SENSIBILIDAD A LA HEPARINA, REVERSIÓN Y SANGRADO EN REVASCULARIZACIÓN MIOCARDICA: COHORTE RETROSPECTIVA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL, 2019										 FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA		
Total_PFC_transfundido_Cirugia	Total_Crioprecipitados_transfundido_Cirugia	Total_PLT_transfundido_Cirugia	Uso_factor_VIIa_recombinante_cirugia	Dosis_factor_VIIa_recombinante_cirugia	Sangrado_primeras_24horas_postoperatorias	Requerimiento_soporte_transfusional_primeras_24horas_pop	Total_GRE_ttransfundido_primeras_24horas_pop	Total_PFC_transfundido_primeras_24horas_pop	Total_Crioprecipitados_transfundido_primeras_24horas_pop	Total_PLT_transfundido_primeras_24horas_pop	Uso_factor_VIIa_recombinante_primeras_24horas_pop	Dosis_factor_VIIa_recombinante_primeras_24horas_pop	Exploración_mediastinal_sangrado	Estado_vital_final_hospitalización

Anexo 2. Resultados análisis de normalidad para las variables cuantitativas

	Sensibilidad a la heparina*		
	Reducida	Intermedia	Hipersensibilidad
Edad	0,200	0,031	0,200
Peso	0,200	0,050	0,070
Talla	0,200	0,000	0,200
IMC	0,144	0,000	0,200
Superficie corporal total	0,200	0,200	0,200
Tiempo de BCP	0,200	0,024	0,200
Tiempo de clamp	0,038	0,200	0,200
Dosis inicial de heparina	0,200	0,004	0,200
Dosis inicial de heparina por kg de peso	0,000	0,000	0,200
ACT inicial pre CEC	0,001	0,188	0,199
Dosis total de Heparina pre CEC	0,200	0,002	0,200
Dosis total de Heparina pre CEC por kg de peso	0,000	0,000	0,200
ACT preCEC	0,000	0,136	0,199
Volumen RAP	0,000	0,000	0,063
Volumen recuperado del salvador de células	0,200	0,149	-
Dosis total de Heparina	0,200	0,084	0,191
Dosis de heparina por kg de peso	0,000	0,000	0,200
Tiempo entre la última dosis de heparina e inicio de protamina	0,054	0,075	0,200
Dosis inicial de protamina	0,021	0,004	0,200
ACT postprotamina inicial	0,200	0,200	-
Dosis total de protamina	0,037	0,008	0,000
ACT final postprotamina	0,200	0,200	-
Relación heparina: Protamina	0,000	0,000	0,015
Sangrado en las primeras 24 horas postoperatorias	0,080	0,001	0,001

*Valor p para pruebas de normalidad según Kolmogorov - Smirnov