



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
Facultad de Medicina
Departamento de Posgrado del Área de la Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Hospital de Especialidades Puebla
Centro Médico Nacional "General de Div. Manuel Ávila Camacho"

**Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía
cardíaca con circulación extracorpórea: protamina en dosis
estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de
Especialidades de Puebla del IMSS.**

Tesis presentada para obtener el título de la Especialidad de:
Anestesiología

Presenta:

Gabriela Ramírez González

Directores:

Martha Alicia Montes Alvarado

Alvaro Jose Montiel Jarquín

Registro: R-2019-2105-003

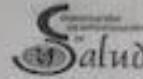
Currículum Vitae Único CONACYT: 1112214

H. Puebla de Zaragoza, Enero 2020





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2105
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 026
Registro CONADETICA CONADETICA 21 CEI 006 2017121

FECHA Jueves, 20 de febrero de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jemán

PRESENTE

Tengo el agrado de notificar, que el protocolo de investigación con título **Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: protamina en dosis estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS** que someto a consideración para evaluación de esta Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Numero de Registro Institucional
R-2020-2105-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerrá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATESTAMENTE

Dr. Carlos Pineda, 30/02/2020
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

IMSS

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 20 de febrero de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

Tengo el agrado de certificar, que el protocolo de investigación con título **Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea; protamina en dosis estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS que somete a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.**

Numero de Registro Institucional
Sin numero de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del cumplimiento del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, se requiere solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ PEDRO MARTÍNEZ ABÉNCION
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

PUEBLA, PUE., A 29 JUNIO 2020

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: *Martha Alicia Montes Alvarado y Alvaro Jose Maniel Jarquin.*

DE LA TESIS TITULADA:


Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: protomina en dosis estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de Especialidades
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE *Gabriela Ramírez González*
de Puebla del IMSS

DE LA ESPECIALIDAD:

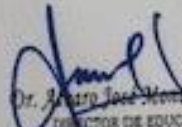
Anestesiología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELOS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL *R-2019-2105-003*

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN



(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dr. *Alvaro Jose Maniel Jarquin*
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA) Tel. 99220177

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 29 de Junio de 2020

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Gabriela Ramirez Gonzalez, en mi
calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de
Anestesiología de fecha 2018-2021 y estando
cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en HEP-UMAE Puebla, manifiesto
bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis
titulado Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a
cirugía con circulación extracorpórea: protamina en dosis
estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de
Especialidades de Puebla del IMSS.

_____ el cual ha sido asesorado por el (los)
doctor

(es) Martha Alicia Montes Alvarado y Alvaro Jose Montiel Jiquín

_____ en las instalaciones del Instituto Mexicano del
Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología,
resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé
contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos
de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en
consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del
Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se
reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro
Social, en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que
mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi
participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Gabriela Ramirez Gonzalez.

Nombre y firma

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo de mis asesores, tanto metodológico como experto, gracias por su apoyo y el tiempo que se tomaron para poder estar al pendiente de mis resultados. Gracias al departamento de Anestesiología por las facilidades otorgadas para la realización del trabajo presente.

DEDICATORIA

Este trabajo está especialmente dedicado a mi abuela Yolanda Vázquez Pineda y mi madre Aurora González Vázquez, que desde el cielo siempre han sido mi motivación, mi hermano y mi familia que ha estado ahí para brindarme sus ánimos. Agradezco a mis maestros, médicos especialistas que fueron parte de mi formación, enseñándome lo mejor de sus conocimientos, que siempre me motivaron y me exigieron al máximo.

ÍNDICE

RESUMEN	9
1. ANTECEDENTES	13
1.1 ANTECEDENTES GENERALES	13
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	21
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3. JUSTIFICACIÓN	28
4. MATERIAL Y MÉTODOS	29
• PACIENTES	29
• INSTRUMENTOS	29
• PROCEDIMIENTO	30
• ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
5. RESULTADOS	35
6. DISCUSION	58
7. CONCLUSIÓN	62
8. PERSPECTIVA	62
9. BIBLIOGRAFÍA	63
10. ANEXOS	66

RESUMEN

Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea: protamina en dosis estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS.

Autores: Gabriela Ramírez González, Martha Alicia Montes Alvarado, Álvaro José Montiel Jarquín

Introducción

La circulación extracorpórea (CEC) es “la salida parcial del volumen sanguíneo hacia el exterior del paciente a través de una cánula venosa y por gravedad así como el retorno del volumen sanguíneo al paciente impulsado por una bomba a través de una cánula arterial”. Durante el procedimiento quirúrgico existen una secuencia de pasos para poder utilizar la CEC de manera exitosa y entre ellos se encuentra la reversión de la anticoagulación como un pilar.

La reversión del efecto de la heparina con protamina en dosis de 1 a 1.3 miligramos (mg) por cada 100 unidades (U) de heparina se debe administrar en forma de infusión por un lapso de 10 a 20 minutos, dado que la administración rápida se asocia con efectos hemodinámicos adversos y puede ser necesaria la administración de agonistas alfa y soluciones como adyuvantes.

Está descrito que la dosis de protamina administrada que no se une al complejo heparina/antitrombina III (ATIII) queda libre en el plasma y tiene efectos anticoagulantes, entre los que se mencionan: inhibición de la trombina, trombocitopenia por activación de la cascada del complemento y disminución de la agregación plaquetaria; además de efectos adversos como reacciones anafilácticas, hipotensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, que pueden atenuarse si se administra la dosis de protamina en forma lenta y en dosis reducidas.

Existen publicaciones con el uso de dosis a 0.8 mg de protamina por cada 100 U de heparina total usada, 2.4 mg de protamina/kg de peso del paciente y 3- 3.5 mg/kg de peso del paciente, independiente de la dosis de heparina usada durante la cirugía, en donde se busca disminuir las cifras de mortalidad y morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC.

Material y métodos

Se trata de un estudio analítico, aleatorizado, transversal, comparativo donde se incluyeron los pacientes cardiopatas sometidos a cirugía cardiaca con CEC en la UMAE Hospital de especialidades de Puebla del IMSS, durante el periodo de marzo-junio 2020. Se administró de manera aleatorizada la dosis estándar y la dosis ponderal de protamina a dos grupos de pacientes: en el grupo A se utilizó la dosis estándar de protamina (1.3 mg por cada 100 U de heparina) y el grupo B se utilizó la dosis ponderal (2.4 mg protamina/kg de peso).

Se utilizó el estudio de tiempo de coagulación activado (TCA) para monitorizar el efecto reverter de la anticoagulación de la protamina así como la cuantificación del sangrado quirúrgico.

Se obtuvo un valor basal de TCA (80 a 140 s) previo al estímulo quirúrgico, se administró la dosis inicial de heparina de 300-400 U por Kg de peso, la cual se suministró mediante catéter venoso central. Se midieron diez minutos posterior a la dosis y se realizó la segunda toma de TCA, que debía de ser mayor a 480 s.

En ambos grupos se reportó el total de Heparina como la suma de la dosis inicial y las dosis subsecuentes utilizadas en el tiempo de CEC.

Posteriormente se administró de manera aleatorizada la dosis estándar y la dosis ponderal de protamina a dos grupos de pacientes. En ambos grupos se preparó la protamina en una infusión de solución salina al 0.9% de 100 mililitros y se suministró durante 20 minutos.

El TCA post-dosis de protamina se obtuvo a los 5 minutos de terminada la infusión (25 minutos), donde los valores de TCA debían de recuperar sus niveles basales. Si el valor de TCA fuese mayor a 150 segundos se administró una dosis de 50 U/kg de protamina en forma sucesiva hasta alcanzar la cifra basal de TCA. Se registró el sangrado trans-quirúrgico y el sangrado activo al momento del egreso de quirófano. Así mismo se cuantificó el sangrado trans-quirúrgico, el sangrado activo al término de la cirugía y el sangrado a las 24 horas de terminado el procedimiento.

En base a ellos se valoró la eficacia de la dosis ponderal versus estándar. Con un seguimiento del estado general del paciente en sus primeras 24 horas post operatorias.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 20 pacientes de los cuales 11(55%) fueron parte del grupo A y 9(45%) pacientes del grupo B. La media de la edad fue de 55.75 años, 17(85%) fueron hombres y 3(15%) mujeres. El peso promedio fue de 67.70 kilogramos, con índice de masa corporal (IMC) promedio 32 kg/m². 17 (85%) de los pacientes presentaba dentro de sus antecedentes personales patológicos alguna enfermedad crónica degenerativa, 14 (75%) contaban con tabaquismo como antecedente de importancia. Los diagnósticos más comunes fueron: valvulopatía aórtica y cardiopatía isquémica; por lo tanto las dos cirugías más comunes fueron aquellas que resolvían dichas patologías (implante valvular y revascularización). En la analítica pre-quirúrgica los pacientes presentaban condiciones semejantes.

El euroSCORE promedio otorgado en la valoración pre anestésica fue de 4.52%.

La media del TCA basal del grupo A fue de 123.27 +/- 22.13, del grupo B fue de 113.333 +/- 7.31; la media del TCA post-dosis de heparina del grupo A fue de 440.5455 +/- 25.29 y 452 +/- 76.56 del grupo B. Sin diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p \geq 0.05$).

El tiempo de CEC y el del Pao en ambos grupos presento una media de 1.84 y 1.41 horas, respectivamente.

Al momento de la administración de la dosis de protamina 6(30%) pacientes presentaron hipotensión arterial sistémica transitoria y 4 (20%) rash cutáneo, ningún paciente presento un efecto adverso grave.

La media de la medición de TCA post-dosis de protamina en el grupo A fue de 129.54 +/- 21.25 y de 115.222 +/- 11.71 en el grupo B; sin diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p \geq 0.05$).

Dentro de las primeras 24 horas del post operatorio un paciente falleció perteneciente al grupo A y un paciente tuvo que ser re-intervenido del grupo B. se les realizaron laboratorios a las 24 horas de su ingreso a la UCI.

La cuantificación del sangrado trans-quirúrgico promedio fue de 700 ml, con una media de 731.81 +/- 494.10 en el grupo A y de 661.111 +/- 295.5691 en el grupo B; al momento del egreso de quirófano, 5(25%) pacientes presentaron sangrado activo: 4(36.6%) en el grupo A y 1(11.11%) en el grupo B. La media del sangrado a las 24 horas fue de 505.7273 +/- 359.28 en el grupo A, por lo cual 6(54.5%) pacientes requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas; 851.111 +/- 863.067 en el grupo B, 7(77.78%) pacientes requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas. Sin diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p \geq 0.05$).

Conclusión

Ambas dosis son igualmente eficaces y seguras para la reversión de la anticoagulación de la heparina en los grupos estudiados. Todo esto basado en la medición del TCA y la cuantificación del sangrado quirúrgico.

1. ANTECEDENTES

1.1 Antecedentes generales

Circulación Extracorpórea

Existe evidencia de las primeras cirugías con uso de CEC por John H. Gibbon Jr. en 1953, donde la tasa de mortalidad era muy elevada (1). Han pasado casi 70 años desde aquel momento y gracias a la intensa investigación científica y el desarrollo tecnológico, la CEC se ha convertido en un apoyo seguro y en muchos casos indispensable para la cardio-cirugía (1).

Dichos avances han tenido el propósito de mantener la circulación y respiración por medio de una desviación de flujo hacia un circuito externo, de esta manera reemplazado funcionalmente el corazón y el pulmón para una mejor técnica quirúrgica (1).

Podemos definir a la CEC como: extra “*fuera de*”, corpórea “*del cuerpo*”; por lo cual entendemos que se desvía la sangre del paciente fuera del sistema vascular y la función del corazón, pulmones y en menor medida de los riñones es asumida en un lapso de tiempo por un organismo mecánico (2).

La CEC está formada de varias partes esenciales para su funcionamiento:

-La bomba que es la máquina que moverá el volumen hacia el paciente; actualmente existen dos tipos:

- Rodillo: genera cierto grado de flujo pulsátil y causa mayor traumatismo a las células rojas; la tubería puede sufrir lesión y desprender partículas de plástico que provoquen embolia; no es oclusiva y tiene un costo accesible.
- Centrífuga: es oclusiva, reduce la hemólisis, proporciona flujos altos contra resistencia mínima y es más costosa (3).

-Los oxigenadores, parte del circuito extracorpóreo que asume la función del pulmón (1).

-Las cánulas venosas o arteriales y la tubería son de polivinilo, con o sin revestimiento de heparina (3). Paso limitante del drenaje venoso y el punto más estrecho en la porción arterial del circuito (1).

-El reservorio venoso, funciona por gravedad y es donde se almacenará la sangre proveniente del paciente, contiene una malla con porosidad de 100 a 200 micrometros (m) y una capacidad de 1.0 a 4.5 litros (3).

-Los filtros: La CEC genera micropartículas como grasa, placas de ateroma, burbujas, células dañadas, donde los filtros actúan como un sistemas de seguridad que deben retener estas partículas y permitir el paso de las células sanguíneas con mínimo daño (1).

-Los hemoconcentradores: eliminan el exceso de agua y electrolitos de la sangre, permitiendo devolverla al paciente con hematócrito mayor (1). Están hechos de membranas semipermeables (3).

-El intercambiador de temperatura: permite regular la temperatura del paciente sometido a dicha cirugía (3).

En la CEC la viscosidad de la sangre es un factor de vital importancia para tener en consideración; la tubería de la bomba de la CEC no es corrugada y por lo tanto es imposible generar un flujo laminar, así que el flujo de la sangre “normal” daría lugar a un traumatismo severo. La hemodilución en la CEC tiene como objetivo disminuir la viscosidad de la sangre, para proporcionar mejor flujo capilar, menos resistencias periféricas y menor desnaturalización de las proteínas (3).

Dentro del protocolo de cirugía cardiaca con CEC, una vez que el circuito se encuentra cebado y los vasos expuestos, el procedimiento indica que el paciente debe ser sometido a una anticoagulación completa antes de la canulación (1).

Para establecer la circulación extracorpórea, el paciente debe ser canulado, previo a lo cual se realiza la heparinización, con el fin de llevar el TCA entre 300 y 400 s, con heparina no fraccionada a 3 mg o 300 U/kg peso (1).

Heparina no fraccionada

La heparina es un fármaco originado por la mezcla de glicosaminoglicanos de mucosa intestinal porcina o de pulmón bovino. Tiene un peso molecular promedio de 15,000 Daltons y su mecanismo de acción inicia al unirse a la antitrombina mediante un pentasacárido específico que acelera más de mil veces su capacidad para inactivar a los factores IIa (trombina) y Xa. (4)

La vía de administración de la heparina no fraccionada (HNF) es por vía intravenosa o subcutánea. (4)

El efecto pico es al minuto después de la administración intravenosa, posteriormente presenta una redistribución a los 10 minutos del efecto pico. Su vida media no es lineal, debido a que es dependiente del incremento de dosis, probablemente como resultado de la saturación de la antitrombina. A dosis de 100 U/kg peso del paciente, su vida media es de aproximadamente de 60 minutos; a 200 U/kg cuenta con una vida media de 93 minutos y a dosis de 400 U/kg será aproximadamente de 125 minutos. Durante el tiempo de CEC la acción de la heparina tiende a disminuir secundario a la hemodilución y la hipotermia que es sometido el paciente. Es de conocimiento que el consumo de heparina se encuentra en un rango de 0.01 a 3.86 U/kg/min. La heparina se metaboliza en el sistema reticuloendotelial e hígado, donde un 50% es eliminado sin cambios por el riñón. (22)

La heparina al tratarse de un fármaco enfocado a la anticoagulación tiene como principal efecto secundario la hemorragia, el riesgo de presentarse como un cuadro clínico grave varía con diferentes patologías que alteran los componentes de la vía de coagulación, ejemplo: endocarditis bacteriana, hemofilia y enfermedades hepáticas, gastrointestinales y del tracto urinario. Una de las contraindicaciones relativas del uso de heparina se asocia con el tratamiento fibrinolítico por el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes con antecedentes previamente comentados. La heparina puede producir trombocitopenia inducida por la heparina (HIT); dicho diagnóstico se establece después de unos días de tratamiento con heparina y la reducción de más del 50% del recuento de plaquetas. Habitualmente, el cuadro cede al suspender la heparina y es un problema transitorio. (4)

Tradicionalmente está indicado que la heparina se administra mediante catéter venoso central o bien el cirujano la administra directamente en la aurícula derecha, donde se realiza la prueba de TCA a los tres minutos, para monitorizar el efecto anticoagulante del fármaco, que deberá ser mayor de 480 segundos. La dosis de heparina se encuentra en un rango de 300 U/kg de peso del paciente o de 3 mg/kg para la anticoagulación total, que corresponde a una concentración plasmática de heparina de 3 U/mL (3). Se tiene el conocimiento que con un TCA superior a 480 s se evita el riesgo de formación de coágulos en los circuitos y el oxigenador (16).

Tiempo de coagulación activado

El estudio de TCA es rápido y práctico, donde se nos permite analizar las vías de coagulación intrínseca y común, muy semejante a la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). El factor XII (vía intrínseca) es activado por medio de diatomeas (Celite) presentes en el tubo de TCA. No valora la deficiencia del factor VII (vía extrínseca). (29)

El resultado se interpreta en segundos, con valor basal normal de 80 a 140 s. Es importante obtener la muestra basal antes del estímulo quirúrgico. Posterior a la dosis en bolo de heparina, se toma otra muestra, cuyo valor debe ser mínimo de 400 segundos. (22)

En 1978, Young y asociados determinaron en un estudio realizado en monos que un TCA de 400 segundos o más es necesario para inhibir la producción de monómero de fibrina durante CEC. Por lo cual varios protocolos de diferentes hospitales se administran como primera dosis un bolo de 300 U/kg de heparina basado en el peso del paciente para alcanzar un TCA de 400 s o más (22). La prueba de TCA no se utiliza para monitorizar los niveles de heparina sino los efectos anticoagulantes de esta y de otros anticoagulantes. Así mismo, unas medidas elevadas del TCA tomadas antes, durante o después de la CEC pueden reflejar la influencia de variables que no son la heparina (hipotermia, hemodilución, coagulopatía y anticoagulantes) (2).

La dosis de heparina puede basarse en el peso del paciente (300 a 400 unidades/kg) o determinarse mediante una curva de dosis-respuesta. Las curvas de dosis-respuesta de heparina se establecen in vitro mediante la medida del TCA

basal de la sangre del paciente (sin heparina) y después de añadir una concentración de heparina conocida (2.5 unidades/ml) (2).

La mayoría de los pacientes necesitan concentraciones de heparina circulante en sangre comprendidas entre 1.5 y 3 unidades/ml para alcanzar un TCA de 480 s (2). Durante el periodo de CEC siempre se debe encontrar el TCA superior a los 400 s (3).

Dos son los objetivos de la monitorización de la coagulación durante la cirugía cardíaca: la prevención de trombosis del circuito extracorpóreo y minimizar la excesiva activación del sistema hemostático relacionado con la CEC. (22)

La CEC requiere anticoagulación completa, la que se alcanza con la administración de heparina no fraccionada, habitualmente con la dosis previamente mencionada, sin embargo no se toma en cuenta la variabilidad individual que está dada por factores como: edad, género, superficie corporal, niveles de antitrombina III (ATIII) y el origen de la heparina utilizada (bovina o de cerdo). (16)

Protamina

En la primera mitad del siglo XX, el uso principal de la protamina era en mezcla con insulina para prolongar los efectos hipoglucemiantes. Los efectos anticoagulantes de la protamina se empezaron a estudiar posteriormente. (5)

Las protaminas son “proteínas pequeñas, nucleares, básicas, ricas en arginina, cargadas positivamente con similitudes con las histonas que están involucradas en el plegamiento compacto y la estabilización del ADN en la cabeza del espermatozoide”. La protamina fue aislada del espermatozoide del salmón (salmina), actualmente se produce por medio de biotecnología recombinante. La protamina se encuentra en el mercado como una formulación de sulfato y cloruro, siendo esta última la más resistente a la descomposición por peptidasas. (7)

La protamina tiene un rápido inicio de acción (efecto neutralizador en 5 minutos para la heparina no fraccionada) y una vida media relativamente corta de aproximadamente 10 minutos ausencia de administración de heparina. (7)

La protamina es “un péptido altamente cargado positivamente que consta de aproximadamente 32 aminoácidos, y neutraliza el efecto de la heparina a través de la unión electrostática entre los grupos de arginina catiónica de la protamina y la

heparina aniónica en una proporción 1:1". Al mismo tiempo de la formación del complejo protamina/heparina se disocia el complejo antitrombina/heparina, lo que lleva a la recuperación de la actividad antitrombina original (27). La neutralización de la heparina mediante la protamina se ve afectada por el factor plaquetario 4 (PF4), "una proteína de unión a la heparina excretada por las plaquetas activadas". La PF4 sirve como complemento para la neutralización de la heparina y durante la CEC la liberación de PF4 contribuye a la estabilidad del complejo protamina-heparina.(25)

El efecto reverter de la anticoagulación se debe a la unión de forma irreversible con la molécula de heparina, fuertemente ácida, con el fin de formar una sal estable sin efectos anticoagulantes (2).

Históricamente se determinó la dosis de protamina a través de asociaciones estándar sin cálculo, lo cual ha permitido que aparezcan complicaciones cardiovasculares y hemodinámicas asociadas a dosis sub y supra terapéuticas. (15) La vida media de la protamina es de 7.4 minutos y a diferencia de la heparina, sigue un modelo farmacocinético de compartimento único (no redistribuye). Sin embargo los efectos de ambos fármacos desaparecen dentro de las 6 horas posteriores a la cirugía (15).

Reversión de la anticoagulación con Heparina

En la actualidad el motivo por el cual se usa la protamina es para neutralizar los efectos anticoagulantes de la heparina durante la cirugía cardíaca con uso de CEC; en los últimos años se ha observado que una inadecuada dosificación de protamina puede ocasionar heparinización residual y anticoagulación prolongada: la sobredosis se asocia con la formación de coágulos secundario a las propiedades anticoagulantes intrínsecas de la protamina misma. (18)

La administración de protamina al paciente es un episodio centinela donde todo el equipo quirúrgico debe de estar en constante comunicación (2).

Se revierte la heparina con protamina en dosis de 1 a 1.3 mg por cada 100 unidades de heparina total y se debe administrar durante 10 a 20 minutos por medio de una infusión. (3)

Cuando no se cuenta con la tecnología para poder manejarse una curva de dosis-respuesta generada automáticamente, en muchos centros se calcula la dosis de protamina necesaria a partir de la dosis total de heparina suministrada al paciente. Este cálculo suele derivar en la administración de 1 a 1.3 mg de protamina por cada 100 unidades (2).

Posterior a la administración de la dosis de protamina, los valores de TCA deberían recuperar sus niveles basales. Un aumento en el TCA basal puede indicar heparina residual o el resultado de una deficiencia de coagulación (2).

Tradicionalmente la dosis fluctúa alrededor de 1 mg de protamina por cada 100 U de heparina total (relación 1:1), a pesar de que se han descrito dosis menores de hasta 0.5 mg de protamina por cada 100 U de heparina total (6).

Existe un estudio chileno donde se estudian dosis de 0.8 mg protamina por cada 100 U de heparina total usada y dosis reducidas con 2.4 mg protamina/kg de peso del paciente, independiente de la dosis de heparina usada durante la cirugía. (8)

El aclaramiento plasmático de la protamina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con uso de CEC donde se administra 250 mg de sulfato de protamina por medio de infusión durante 5 minutos en presencia de heparina es de 1.4 litros/minuto y una vida media de 4.5 minutos, estimado por un modelo exponencial de dos compartimentos con una distribución de volumen de 0.066 litros/kg. Al contrario, la eliminación de la HBPM por protamina depende del peso molecular de la heparina, siendo los fragmentos pequeños los más difíciles de neutralizar (5).

La protamina administrada que no se llega a unir al complejo *heparina/ATIII* queda libre en el plasma, ésta tiene efectos anticoagulantes, entre los cuales se encuentra la inhibición de la trombina, trombocitopenia por activación de la cascada del complemento y disminución de la agregación plaquetaria. (10)

Además, se han descrito una serie de efectos adversos (reacciones anafilácticas, hipotensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar) que se atenúan con su administración lenta y/o con la reducción de la dosis. (10)

La administración de protamina puede ocasionar efectos hemodinámicos adversos. Estos efectos se han clasificado en tres tipos: la más común de estas reacciones es el "tipo I caracterizada por hipotensión". El tipo II (inmunológico) clasificadas como

“IIA (anafilaxis), IIB (anafilactoide) y IIC (edema pulmonar no cardiogénico)”. El tipo III abarca hipotensión e hipertensión pulmonar catastrófica que puede ocasionar insuficiencia cardíaca derecha. Actualmente se recomienda administrarla lentamente. (22)

El uso estandarizado del TCA proporcionó nuevas opciones para poder titular la dosis de protamina, sin embargo la adecuada dosificación todavía permanece en disputa, ya que se deben de tomar en consideración otros elementos como el estado clínico del paciente, protocolos de cada centro médico y el uso de tromboelastografía o las proporciones fijas para la reversión de la anticoagulación (1:1, 1:2, 1:3). (15)

1.2 Antecedentes específicos

Efecto de rebote de la heparina

Es un fenómeno definido como “el restablecimiento de un estado de heparinización después de haber revertido la heparina con protamina”. Para que esta situación emerja, se han propuesto varias causas: rápida distribución y aclaramiento de la protamina, que lleva a que exista heparina libre; liberación de heparina de tejidos considerados sitios de almacén (endotelio, y tejido conectivo). Una de las causas más importantes es la varianza del tiempo de administración y dosis de protamina, tema que estamos estudiando. (22)

Si se realizara una monitorización las siguientes 6 horas posteriores a la cirugía, encontraríamos bajos niveles residuales de heparina. (28)

Este fenómeno es asociado en la mayoría de los casos a la sub dosificación, es un evento que puede ocasionar complicaciones temidas como el sangrado postoperatorio y aumentar las necesidades de transfusión de hemoderivados. En la mayoría de los estudios, la definición de rebote de heparina solo se limita a la “presencia de heparina en la sangre”, sin asociar dicho fenómeno con las complicaciones hemorrágicas postoperatorias. (26)

Este fenómeno no se correlaciona con el test de tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa). (28)

Efectos adversos de Protamina

La Protamina es un medicamento eficiente y relativamente seguro para la reversión de la anticoagulación, sin embargo puede producir múltiples reacciones adversas después de la administración intravenosa: hipertensión pulmonar o hipotensión sistémica que puede desencadenar a colapso cardiovascular y muerte. Actualmente se desconoce la causa de dichas reacciones. (17)

La protamina también tiene efectos paradójicos sobre la coagulación, a grandes dosis prolongarán los tiempos de coagulación, posiblemente secundario a la inhibición de la trombina. En estudios con animales y humanos, la protamina ha sido asociada con trombocitopenia e inhibición de la agregación plaquetaria. (22)

Después de la administración intravenosa, en este caso posterior a la bomba de CEC, la protamina ocasionalmente puede causar reacciones secundarias, desde

una simple urticaria hasta reacciones más graves como broncoespasmo o hipotensión sistémica. Las reacciones adversas más graves como hipertensión arterial pulmonar irreversible, colapso cardiovascular y / o edema agudo de los pulmones pueden modificar la morbimortalidad de nuestros pacientes. El colapso cardiovascular suele ser secundario a la vasoplejía sistémica, a veces también a la contractilidad miocárdica deteriorada y la disfunción ventricular. La incidencia de reacciones graves se encuentra alrededor de 0.13% (17)

En la actualidad se recomienda administrarla lentamente y para que su uso sea más seguro y eficaz, se recomienda llevar a cabo el método de titulación heparina-protamina comunicado por Shigeta y asociados. (22)

En un estudio realizado por Shigeta y colaboradores, utilizaron el método de titulación de heparina-protamina por el sistema de gestión de la hemostasia Hepcon (*Medtronic HemoTec Inc, Englewood, Colo*), que redujo la pérdida de sangre en la cirugía cardíaca; se evaluaron el recuento de plaquetas, la secreción de gránulos alfa y la agregación a la trombina antes y después del bypass cardiopulmonar en seres humanos. En el grupo control se administró una dosis fija de protamina (3 mg / kg) y en el grupo de titulación las dosis de protamina se basaron en la concentración de heparina medida por el sistema Hepcon. Las concentraciones de heparina antes de la administración de protamina fueron más altas en el grupo de titulación, pero las dosis de protamina de los pacientes en el grupo de titulación fueron notablemente más bajas que las del grupo de control. Este estudio prueba la hipótesis de que la administración reducida de protamina preserva la función plaquetaria en la cirugía cardíaca humana ya que la sobredosis de protamina activa las plaquetas y puede predisponer a los pacientes a un sangrado excesivo después de una cirugía cardíaca. (26).

El sangrado es una de las complicaciones más comunes después de una cirugía cardíaca con bomba CEC. Puede requerir una nueva exploración mediastínica y una transfusión de sangre adicional y por tanto aumentar la morbimortalidad. (13)

Esta complicación se puede deber por la sub dosificación debido a la heparina residual no neutralizada o a la sobre dosificada secundario a la inhibición de la

activación mediada por la trombina y el factor tisular, se recomienda una titulación de dosis. (18)

Aunque la protamina puede neutralizar la heparina para acortar el TCA, puede prolongar la TCA por sí misma. El valor TCA más corto se produce cuando la protamina y la heparina coinciden adecuadamente. La *dosis individual* requerida de protamina se puede calcular “multiplicando la concentración ideal de protamina por el volumen sanguíneo de todo el cuerpo (WBBV)”. En teoría, la dosis de protamina se basa mejor en la titulación, debido a su individualización, en lugar de la dosis inicial de heparina. (10)

En un estudio realizado por Yan y colaboradores, los pacientes programados para cirugía electiva de reemplazo de válvula cardíaca se dividieron aleatoriamente en 3 grupos. Todos los pacientes recibieron 2 titulaciones: la primera al finalizar el bypass cardiopulmonar y la segunda a los 5 minutos después de la dosis inicial de protamina. En el grupo control, la dosis inicial de protamina se basó en la dosis de heparina recibida; la dosis suplementaria de protamina se determinó empíricamente. En el grupo de titulación única, la dosis inicial se basó en la primera titulación, mientras que la dosis suplementaria se determinó empíricamente. En el grupo de 2 titulaciones, las dosis iniciales y suplementarias se basaron en las titulaciones. Se registraron los volúmenes de sangrado desde el momento de la primera dosis de protamina hasta 24 horas después de la cirugía; donde concluyeron que una dosis más alta de protamina basada en 2 valoraciones redujo la pérdida de sangre después de la cirugía, lo que respalda la hipótesis de que una dosis inadecuada de protamina contribuye a la hemorragia después de la cirugía de reemplazo valvular. (12)

La administración de protamina se asocia con alteraciones inmunológicas e inflamatorias, y puede inducir una respuesta anafiláctica con hipotensión, bradicardia, vasoconstricción pulmonar y alergia. Una revisión sistemática de estudios prospectivos y retrospectivos que informan reacciones anafilácticas graves causadas por la administración de protamina reveló “una incidencia de reacciones adversas que varía de 0.06% a 10.6%”, aunque esta tasa no fue asociado al impacto clínico. Los factores de riesgo del paciente para una respuesta anafiláctica incluyen

el tratamiento de diabetes mellitus con insulina que contiene protamina y alergias a proteínas de pescado, debido al origen y base del fármaco en sí. (6)

Los pacientes con alergia a la proteína de pescado corren el riesgo de desarrollar una respuesta anafiláctica a la protamina con la formación de anticuerpos IgE como vía común. (14)

La reactividad vascular a la protamina probablemente está “mediada por una mayor liberación mecánica de calcio endotelial intracelular inducida por estiramiento”. Dichos efectos pueden prevenirse mediante la administración de un agente antihistamínico e hidrocortisona para reducir la respuesta inflamatoria. Alternativamente, la vasoplejía mediada por óxido nítrico después de la infusión de protamina puede tratarse con azul de metileno, que inhibe el óxido nítrico sintasa y la guanilato ciclasa (20)

La hipertensión pulmonar es la complicación clínica más grave después de una respuesta anafiláctica inducida por protamina. Comunale y colegas informaron una respuesta hipertensiva pulmonar inducida por protamina definida como “un aumento en la presión arterial pulmonar media de >7 mm Hg en 0.6% de los pacientes”. Se refiere que la hipertensión pulmonar inducida por protamina se puede prevenir mediante la continuación de la ingesta de ácido acetilsalicílico antes de la cirugía. (11)

Mortalidad de la cirugía cardíaca

En 1944 fue inaugurado el Instituto Nacional de Cardiología, en 1945 se operó con éxito una persistencia del conducto arterioso inaugurándose desde entonces la cirugía cardíaca en nuestro país. (9) Desde ese momento la cirugía cardíaca ha ido evolucionando y nuestra sede es una de los principales hospitales del país donde se realiza de manera diaria la cirugía cardiorácica. A partir de ese momento se han realizado varios análisis de la mortalidad ligada a la cirugía cardíaca.

Nissinen y colaboradores observaron que en “un intervalo de tiempo de CEC <240 minutos y tiempo de Pao <150 min se puede llevar a cabo la cirugía cardíaca con un riesgo más bajo de morbilidad postoperatoria independientemente del riesgo preoperatorio del paciente y la complejidad del procedimiento”. (19)

Por lo tanto el tiempo de Pao y el tiempo en que el paciente es sometido a CEC es un factor que hay que tomar en cuenta para la mortalidad y morbilidad de estos pacientes.

El sistema europeo para valorar el riesgo de la cirugía cardíaca “*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*” (EuroSCORE) se desarrolló entre 1995 y 1999 con el objetivo de proporcionar un modo sencillo que fuera capaz de predecir el riesgo de mortalidad perioperatoria a partir de 13.302 pacientes operados de cirugía cardíaca en 8 países europeos. Por lo cual la implementación del EuroSCORE como un modelo predictivo se ha validado en países europeos y Estados Unidos. El EuroSCORE ha demostrado su validez para valorar el tiempo de estancia, las complicaciones postoperatorias, los costes de la cirugía cardíaca y el pronóstico a largo plazo. (23) Dicha escala a pesar de que existen varios estudios que refieren una sobrevaloración en la mortalidad en varios centros médicos, no existen estudios hasta la fecha que propongan una nueva escala como predictor de mortalidad posterior a una cirugía cardíaca. (21)

De acuerdo con el reporte americano de la base de datos de la “*Society of Thoracic Surgeons, la Adult Cardiac Surgery Database*”, se informó la distribución de cirugía cardíaca en Estados Unidos de América y Canadá: “cirugía de revascularización aislada, 69%, cirugía de cambio valvular aórtico (CVAo), 13%, cirugía de CVAo más revascularización coronaria (RC), 8%, cirugía de cambio valvular mitral (CVM), 3%, reparación de válvula mitral (RVM), 4%, CVM y RC, 1%, RVM y RC, 2%. Un 23% fueron procedimientos combinados que incluyeron cirugía de aorta, CVM y CVAo, cambio o reparación valvular tricuspídea, cirugía para corrección de arritmias, implante de asistencia ventricular y reparación de defecto septal cardíaco”. La mortalidad operatoria encontrada fue de “9.8% para pacientes con CVM y RC, de un 2.2% para la cirugía de RC aislada, de un 2.1% para el CVAo aislado, de un 3.9% para el CVAo y RC, de un 4.7% para el CVM, de un 1.1% para la RVM y de un 4.1% para la cirugía de RVM y RC”. En España las tasas de mortalidad van desde el 10.9 y 5.6%. Se ha demostrado que los pacientes con mayor mortalidad operados de CVM y RC presentan una mayor estancia hospitalaria, ventilación prolongada, falla renal, fibrilación auricular, re operación, mediastinitis y evento

vascular cerebral. La mortalidad en México de los pacientes operados de cirugía cardíaca es similar a la reportada en el mundo, de acuerdo con las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Cardiología. (24)

El **objetivo general** de este trabajo de investigación fue comparar la dosis estándar de protamina 1.3 mg por cada 100 unidades de heparina, con la dosis ponderal 2.4 mg de protamina/kg para la reversión del efecto de anticoagulación de la heparina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el uso de la circulación extracorpórea en la década de los 50's se han realizado grandes desarrollos tanto técnicos como médicos. Existe una gran evolución en la cirugía cardíaca y por ende en su manejo anestésico. Es la obligación de todo anesthesiólogo conocer las dosis adecuadas para la reversión de la anticoagulación del paciente que se somete a CEC, sin embargo, se ha observado efectos adversos del uso de la protamina, así como una alta incidencia de complicaciones post-quirúrgicas en la UCI.

El presente trabajo busca evaluar de manera comparativa las dosis de protamina y valorar la efectividad de dichas dosis, así mismo para generar lineamientos básicos y recomendaciones que pretendan hacia la aproximación de un protocolo sobre este tema.

Por la anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la dosis ideal y segura entre dosis ponderal y dosis estándar de protamina para la reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea?

3. JUSTIFICACIÓN

Entre las complicaciones más comunes de ser sometido a una cirugía cardiaca con uso de CEC se encuentra el sangrado. Los factores preoperatorios que pueden interferir en la coagulación son: el uso de ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos, los anticoagulantes (acenocumarina), la heparina, los inhibidores de la actividad plaquetaria (ticlopidina), el clopidogrel, así como algunas patologías coexistentes, como la hemofilia, la insuficiencia renal crónica y las hepatopatías. Entre los factores quirúrgicos encontramos la lesión de los factores de coagulación por la superficie extraña de la tubería y el tiempo de bomba de CEC prolongada, así como otras situaciones.

Las causas más comunes de sangrado son las complicaciones quirúrgicas, la reversión incompleta de la heparina, la plaquetopenia, la disfunción plaquetaria, la falta de factores de coagulación, la fibrinólisis, la coagulación intravascular diseminada, la hipertensión arterial o la hipotermia. Se deben emplear el TCA, los tiempos de coagulación, el recuento plaquetario y el tromboelastograma para determinar su tratamiento.

Así mismo y a pesar de que son varios los factores que pueden determinar el sangrado fuera de lo normal en el post quirúrgico, uno de los factores claves es la inadecuada reversión de la heparina, por lo cual es de gran importancia empezar a realizar este tipo de estudios para poder lograr a corto plazo protocolos más organizados para este tipo de cirugías, y determinar las dosis de seguridad para este efecto.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio comparativo, transversal, analítico, unicéntrico y homodémico.

PACIENTES

Se incluyeron todos los pacientes cardiopatas de sexo indiferente, entre 18 y 70 años, ASA III o mayor que fueran sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea tipo electiva, cuyo abordaje fuera a través de estereotomía media.

Todos los pacientes fueron sometidos a anestesia general balanceada o total intravenosa (dependiendo de la elección de cada anesthesiólogo) y a monitoreo invasivo; en donde se administró la dosis inicial de heparina de 300-400 U por Kg de peso; y que contaban con un TCA basal 80-140 s.

Se excluyeron a todos los pacientes que presentaban alergia a heparina y a protamina conocida; aquellos pacientes que presentaban trastornos de coagulación con diagnóstico establecido previamente (insuficiencia hepática, recuento de plaquetas $<100,000 \text{ mm}^3$, INR >1.5 , TTP >1.3 veces lo normal, enfermedad oncológica conocida). Pacientes con obesidad mórbida (IMC $>40 \text{ Kg/m}^2$) o con desnutrición (IMC $<18.5 \text{ Kg/m}^2$), también aquellos que fueron sometidos a una cirugía cardíaca con uso de bomba CEC previamente y aquellos que no cumplan con el protocolo completo para cirugía cardíaca.

Se eliminaron a los pacientes que presentaron alguna complicación tipo mecánica durante la cirugía; aquellos que fueron sometidos a un tiempo de bomba CEC >240 minutos, o un tiempo de Pao >150 minutos. Pacientes que necesitaron re-heparinización para entrar en CEC por segunda vez de forma urgente y pacientes que fallecieron durante el procedimiento quirúrgico.

INSTRUMENTOS

Se hizo uso del expediente clínico del paciente, con la valoración pre-anestésica de un día previo a la intervención. Se empleó el material de la sala 9 de cardio-cirugía, que contiene: máquina de anestesiología, monitor tipo EDWARDS, y catéter venoso central de la misma marca; bombas de infusión; equipo de bomba para circulación extracorpórea, equipo de medición de TCA y gasómetro; equipo quirúrgico y de enfermería. Se requirió del apoyo del departamento de banco de sangre para el uso de hemoderivados; y del equipo de cardio-cirugía para el manejo quirúrgico del

paciente. Cama de traslado para la UCI, y uso de laboratorios para la analítica de 24 horas.

PROCEDIMIENTO

Con previa autorización y aprobación del protocolo e instrumento de trabajo, y una vez firmado el consentimiento informado para la realización del estudio; se administró de manera aleatorizada la dosis estándar y la dosis ponderal a dos grupos de pacientes sometidos a dicha cirugía.

En el grupo A se utilizó la dosis estándar de protamina 1.3 mg por cada 100 unidades de heparina, y en el grupo B se utilizó la dosis ponderal 2.4 mg protamina/kg de peso. Se valoró la efectividad de la dosis con el uso del TCA.

Se obtuvo un valor basal de 80 a 140 segundos previo al estímulo quirúrgico, posteriormente se obtuvo otro valor posterior a la administración del bolo de heparina (300-400 U/Kg peso). La cual se administró mediante catéter venoso central o bien el cirujano la inyectó directamente en la aurícula derecha. Se corrobora diez minutos y se realiza el TCA, que debía de ser mayor a 480 segundos. Finalmente se consiguió un tercer valor después de administrar la protamina en una infusión de solución salina al 0.9% de 100 mililitros durante 20 minutos; a los 5 minutos de terminada la infusión se realizó el TCA (25 minutos), donde los valores de TCA debían de recuperar sus niveles basales. Si el valor de TCA fue mayor a 150 segundos se administró una dosis de 50 U/kg peso de protamina en forma sucesiva hasta alcanzar la cifra basal de TCA. Se registró el sangrado transquirúrgico y el sangrado activo al momento del egreso de quirófano.

Se realizó el seguimiento de los pacientes las primeras 24 horas en UCI, registrando: analítica bioquímica, necesidad de segunda re-intervención quirúrgica, transfusiones y cuantificación de sangrado post quirúrgico.

Los datos se recolectaron con el registro anestésico de los pacientes sometidos a la cirugía, así como con las notas médicas de las primeras 24 horas en la UCI.

La información que se obtuvo fue con fines de investigación, no se identificaron a los pacientes, guardando confidencialidad y autonomía.

Se utilizó el Software Excel para la realización de la base de datos y software STATA 14 y SPSS v. 25 para Windows, para el análisis estadístico de los datos obtenidos, donde se obtuvieron porcentajes finales para comparar dichos grupos.

Los objetivos específicos de este trabajo de investigación fueron: determinar las características sociodemográficas de los pacientes, identificar efectos adversos de la dosis ponderal, identificar efectos adversos de la dosis estándar, identificar efecto reverter de la anticoagulación de la dosis ponderal con el uso de TCA, identificar efecto reverter de la anticoagulación de la dosis estándar con el uso de TCA, cuantificar sangrado post operatorio ligado a las diferentes dosis.

Para poder cumplir con estos objetivos se utilizaron las siguientes variables:

Variables sociodemográficas: edad, que es “el tiempo que transcurre desde el nacimiento” (años); sexo, que es “la condición orgánica que distingue la mujer del hombre” (femenino y masculino); ocupación, se define como “la actividad o trabajo que desempeñas para subsistir” (tipo de trabajo); peso corporal, se define como “la fuerza ejercida por el planeta tierra para atraer a los cuerpos” (kilogramos). Índice de masa corporal se define como “la relación entre el peso y la altura” (desnutrición, normal, obesidad grado I y II, y obesidad mórbida).

El tabaquismo se define como “la intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco” (positivo o negativo). Alcoholismo, se define como “enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito” (positivo o negativo). Toxicomanías, es “el hábito de consumir drogas” (positivo o negativo).

Variables clínicas: Reacción Alérgica, se define como “una reacción inmunitaria del organismo frente a una sustancia generalmente inocua (fármaco) para el anfitrión” (positivo o negativo). Enfermedad crónica degenerativa, se define como “la afección generalmente crónica durante la cual tiene lugar un proceso continuo basado en cambios degenerativos que empeoran con el transcurso del tiempo” (positivo o negativo). El uso de fármacos modificadores de la coagulación previo a cirugía, se define como “el uso de fármacos antiagregantes y anticoagulantes, previo a la cirugía” (positivo o negativo). Enfermedad oncológica se define como “cualquier tipo de cáncer que padezca el paciente previo a la cirugía” (positivo o

negativo). El EuroSCORE, se define como “una escala de medición para la predicción de mortalidad a los pacientes sometidos a cirugía cardiaca” (porcentajes). El Tipo de cirugía hacer referencia “al tiempo que apremia para preservar la integridad de un paciente” (electiva o de urgencia).

El TCA es la “prueba específica para medir la actividad/inhibición de la cascada intrínseca de coagulación, en la cual se usa el silicato de sodio para disparar los factores XII y XI”. La Medición de TCA basal se obtiene previo al estímulo quirúrgico; el TCA post dosis de Heparina se obtiene posterior a que circula dosis en bolo de heparina a los 10 minutos; y el TCA post protamina se obtiene después de administrar la dosis de protamina a los 20 minutos, se asigna su valor con segundos. La dosis de rescate de protamina se define como “la dosis de protamina administrada extra, sí la medición de TCA fuese mayor a 150 segundos post administración de dosis de protamina” (positivo o negativo).

La Heparina no fraccionada es una “sustancia natural que ayuda al proceso de la anticoagulación sanguínea” (Unidades Internacionales). La Protamina es “el antídoto de la heparina, medicamento indicado para revertir, por unión molecular, los efectos anticoagulantes de la heparina” (miligramos).

El tiempo de CEC se define como “el tiempo en el que la circulación del paciente está en contacto con el sistema de apoyo extracorpóreo”, (horas). Tiempo de Pao es “la técnica donde se realiza una obstrucción mecánica de la arteria aorta y se coloca una pinza en la aorta ascendente que ocluye el ingreso de sangre en las arterias coronarias y se inyecta la *cardioplejía*. Esto inicia el “*tiempo de clampeo*”, que termina al liberar la oclusión de la aorta” (horas). El fallo de salida de CEC, se define “al fracaso de retiro de la CEC debido a Inestabilidad hemodinámica” (positivo o negativo).

Variables relacionadas con parámetros analíticos: El Hematocrito es “el volumen de glóbulos con relación al total de la sangre” (porcentual). Las plaquetas son “las células de la sangre que interviene en la coagulación de la sangre” ($10^9/L$). La hemoglobina es la “hemoproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno” (mg/dl). INR son las siglas para *international normalized ratio*. El INR se obtiene “dividiendo el tiempo de protrombina del paciente en segundos

entre el tiempo de protrombina de un control normal, elevado a la potencia del valor ISI para el sistema de análisis utilizado” (cociente).

El TP son las siglas para el *tiempo de protrombina*, es una de las “pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea” (segundos). El TTPa son las siglas para *tiempo de tromboplastina parcial activado*; este ensayo “mide la eficacia de las vías intrínseca y común de la coagulación” (segundos).

VARIABLES RELACIONADAS CON SANGRADO TRANS Y POST QUIRÚRGICO: la transfusión de hemoderivados se define como “el paso de un líquido, en especial sangre, plasma, suero, etc., de un individuo donante a otro receptor” (positivo o negativo). El sangrado quirúrgico es la “cantidad de sangre perdida durante el acto quirúrgico” (mililitros). El sangrado en primeras 24 horas post quirúrgicas, se define como “la cantidad de sangre perdida durante dichas horas posterior a que se finaliza el acto quirúrgico” (mililitros).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL POSTOPERATORIO: Complicaciones hemodinámicas se define como “todos aquellos signos que se engloban al estado de shock”, las complicaciones neurológicas, se define como “cualquier trastorno del cuerpo del sistema nervioso”. La hipertensión pulmonar se define hemodinámicamente como “una presión de arteria pulmonar media mayor de 25 mm Hg y una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg medidas por cateterismo cardiaco derecho con gasto cardiaco normal o bajo”. El choque cardiogénico se define como “el estado de hipoperfusión sistémica ocasionado por falla”. Anafilaxis, se define como “la reacción alérgica grave en todo el cuerpo a un químico que se ha convertido en alérgeno”. Insuficiencia renal aguda post quirúrgica (IRA) se define como “la disfunción del sistema renal posterior a la cirugía”. Uso de apoyo mecánico ventilatorio las primeras 24 horas post quirúrgicas se refiere en “asistir mecánicamente la ventilación pulmonar cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida”; aquel paciente que no cumple con parámetros de extubación es necesario el apoyo por más de 24 horas posteriores a la intervención quirúrgica. La mortalidad primeras 24 horas post quirúrgicas, es la “cantidad de pacientes que fallecen como consecuencia de una intervención quirúrgica por complicaciones surgidas en el

postoperatorio”. Re- intervención quirúrgica en las primeras 24 horas post quirúrgicas; se define como “la necesidad de volver a realizar un segundo acto quirúrgico en las primeras 24 horas del primero, secundario a complicaciones post operatorias.” A las anteriores variables se les asignó su valor de acuerdo a positivo o negativo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el Software Excel para la realización de la recolección y creación de una base de datos; y software STATA 14 para el análisis estadístico de los datos obtenidos, y se obtuvieron porcentajes finales para comparar dichos grupos de pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud

“De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.”

Reglamento federal: “título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas”.

Declaración de Helsinki: “Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.”

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas.

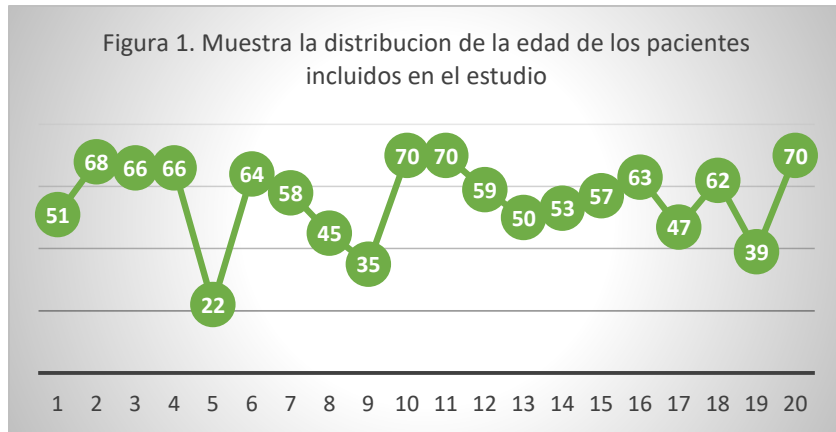
En todo momento se conservará el anonimato de los participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado y en todo momento se conservó el anonimato de los participantes en el estudio.

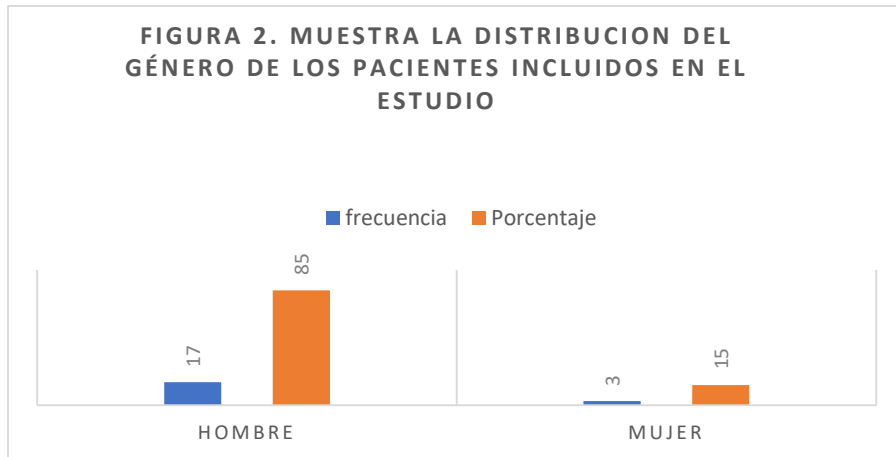
5. RESULTADOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

Durante el tiempo de febrero-marzo 2020 se capturaron 26 pacientes, de los cuales 5 no contaban con los criterios de inclusión y uno fue eliminado del muestreo, quedando un total de 20 pacientes.

El rango de edad fue 22 a 70 años, con una media de 55.7 años. La distribución de la edad se muestra en la figura 1.



Con respecto al género, se incluyeron 17 hombres y 3 mujeres, su distribución se puede observar en la figura 2.



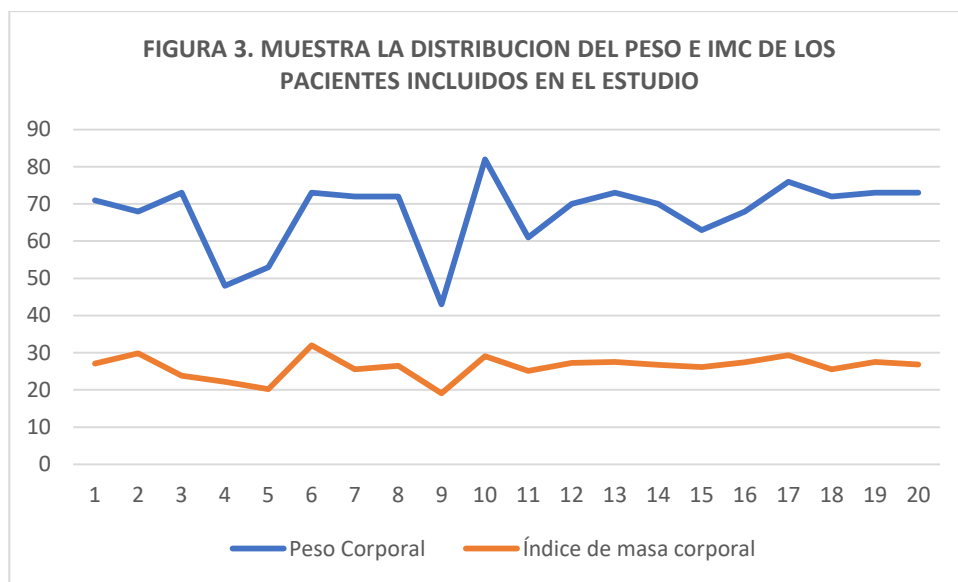
Se observó que las diferentes ocupaciones de los pacientes fueron las siguiente: 9 empleados, 7 pensionados, 1 ama de casa y 4 presentaban ocupaciones no especificadas; la distribución de dichos datos se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Ocupación de los pacientes incluidos en el estudio

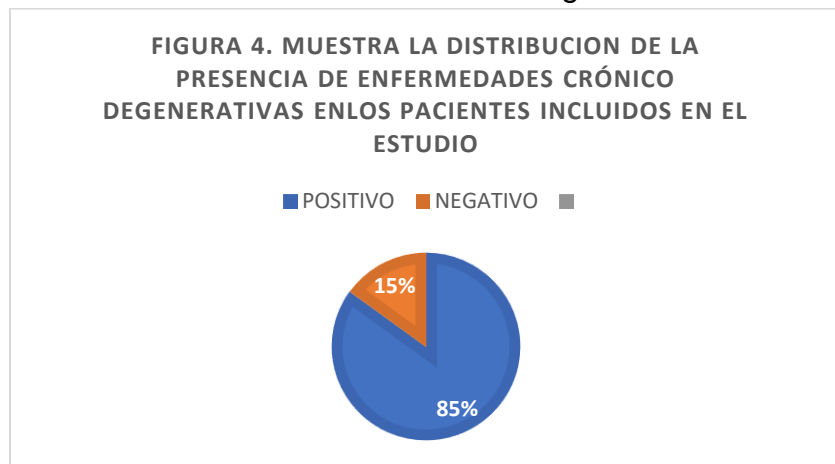
	N	%
EMPLEADO	9	45.0
PENSIONADO	7	35.0
LABORES HOGAR	1	5.0
OTROS	3	15.0
Total	20	100.0

Abreviatura: N: muestra; %: porcentaje

El peso de los pacientes abarcó desde 43 a 82, con una media de 67.7 kilogramos. En un rango de IMC de 19.11 kg/m² a 32 kg/m² (media de 32 kg/m²). La distribución de ambas variables se puede observar en la figura 3.

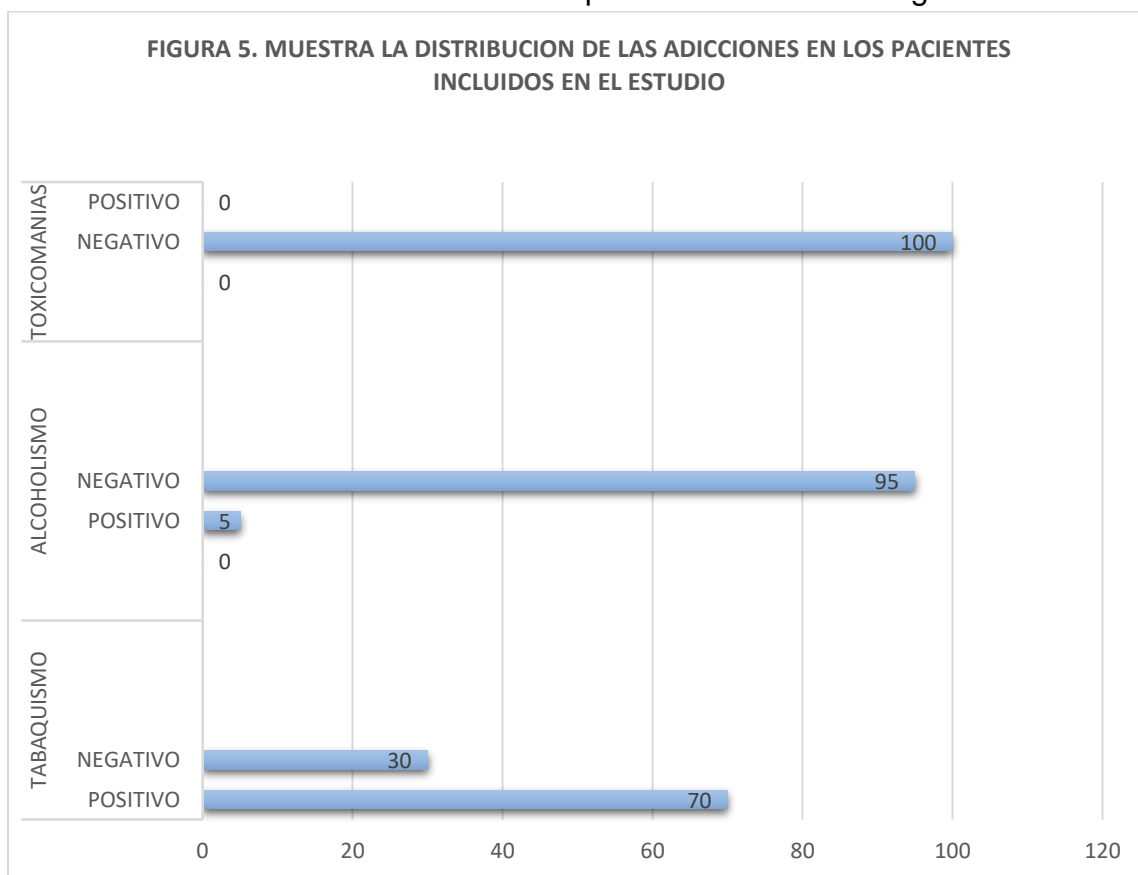


De la muestra, 17 (85%) pacientes presentaron algún tipo de enfermedad crónica degenerativa. Dicha distribución se observa en la figura 4.



Abreviatura: %=porcentaje

Referente a las adicciones de los pacientes incluidos: 14(70%) tuvieron una adicción al tabaco, 1(5%) fue consumidor intenso de alcohol y todos los pacientes fueron libres de toxicomanías. La distribución se puede observar en la figura 5.



Los diagnósticos fueron: 7(35%) doble lesión aórtica, 9(45%) cardiopatía isquémica, 1(5%) presentó otra valvulopatía, 1(5%) comunicación interauricular (CIA), 1(5%) comunicación interventricular (CIV) y 1(5%) endocarditis.

Las cirugías cardíacas con uso de CEC fueron: 9(45%) implante valvular, 9(45%) revascularización, 1(5%) cierre de CIA y 1(5%) cierre de CIV. La distribución de los diagnósticos y cirugías se observa en la tabla 2 y 3 respectivamente.

Tabla 2. Diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio

	N	%
DOBLE LESION AÓRTICA	7	35.0
CARDIOPATIA ISQUEMICA	9	45.0
OTRAS VALVULOPATIAS	1	5.0
CIA	1	5.0
CIV	1	5.0
ENDOCARDITIS	1	5.0
Total	20	100.0

Abreviaturas: n=muestra, %=porcentaje

Tabla 3. Cirugías realizadas a los pacientes incluidos en el estudio

	N	%
IMPLANTE VALVULAR	9	45.0
REVASCULARIZACION	9	45.0
CIERRE CIA	1	5.0
CIERRE CIV	1	5.0
Total	20	100.0

Abreviatura: n: muestra; %=porcentaje

ANALITICA PREQUIRURGICA:

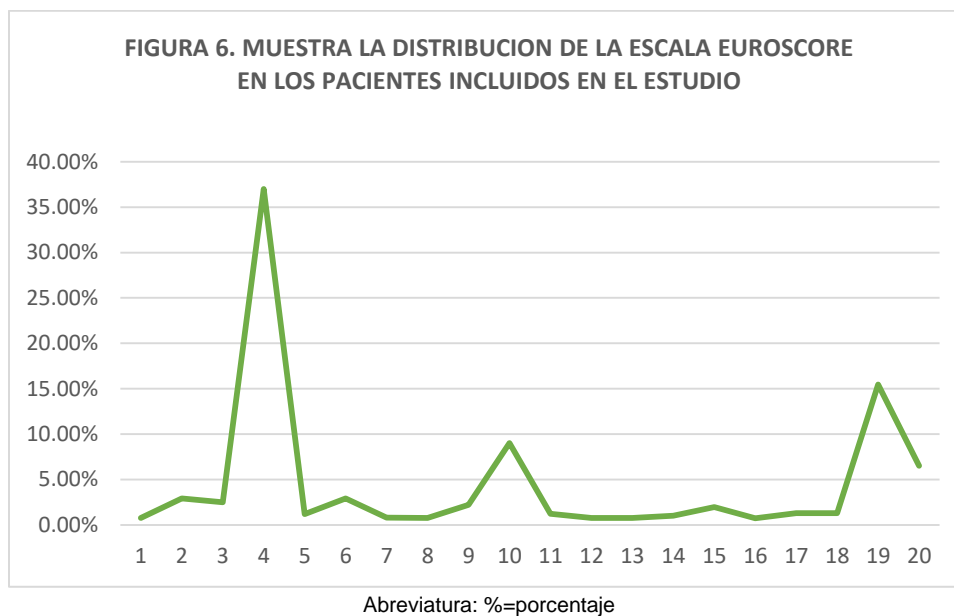
A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizaron laboratorios pre-quirúrgicos. Los valores se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Analítica pre-quirúrgica de los pacientes incluidos en el estudio

	N	Min	Max	Media	DE
PLAQUETAS	20	132	362	229.10	48.318
HB	20	10.30	16.30	13.6300	1.30992
INR	20	1.04	1.52	1.2465	.13343
TP	20	14.70	49.90	18.1700	7.54454
TTPa	20	24.00	78.50	35.1650	12.45621

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

En la escala de euroSCORE el rango medio fue 4.52%, mínimo 0.70%, máximo 37%. La distribución de dicha escala se puede observar en la figura 6.



Todos (100%) los pacientes cumplieron con el protocolo quirúrgico completo, no presentaban enfermedad oncológica, hematológica u otra que comprometiera la vía de la coagulación y negaron cirugía cardíaca previa o alergia conocida.

EVENTOS TRANQUIRURGICOS:

De los 20 pacientes, 11(55%) fueron del grupo A y 9(45%) del grupo B. Dicha distribución se representa en la tabla 5.

Tabla 5. Distribución de la dosis de protamina en los pacientes incluidos en el estudio

	n	%
Grupo A	11	55.0
Grupo B	9	45.0
Total	20	100.0

Abreviatura: n=muestra; %=porcentaje

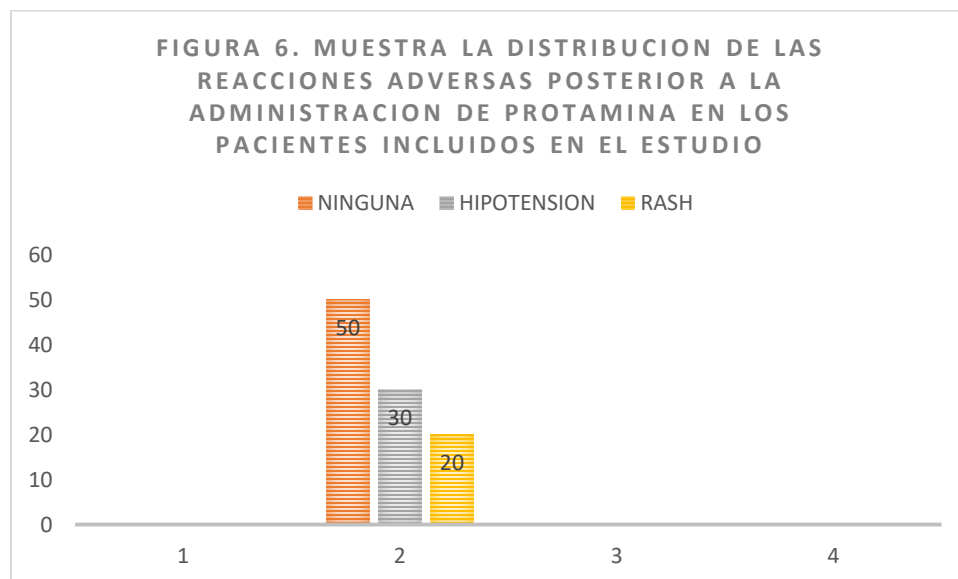
Los valores del TCA obtenido de manera basal, post-dosis de heparina y post-dosis de protamina se representan en la tabla 6.

Tabla 6. TCA obtenida en los pacientes incluidos en el estudio

TCA	N	Min	Max	Media	DE
TCA BASAL	20	99	181	118.80	17.495
TCA POST H	20	370	621	445.70	53.287
TCA POST P	20	102	185	123.10	18.680

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

Las reacciones adversas presentadas al momento de la administración de la dosis de protamina fueron las siguientes: 10(50%) no presentaron, 6(30%) presentaron hipotensión arterial y 4(20%) rash cutáneo. La distribución de dichas reacciones se representa en la figura 6.



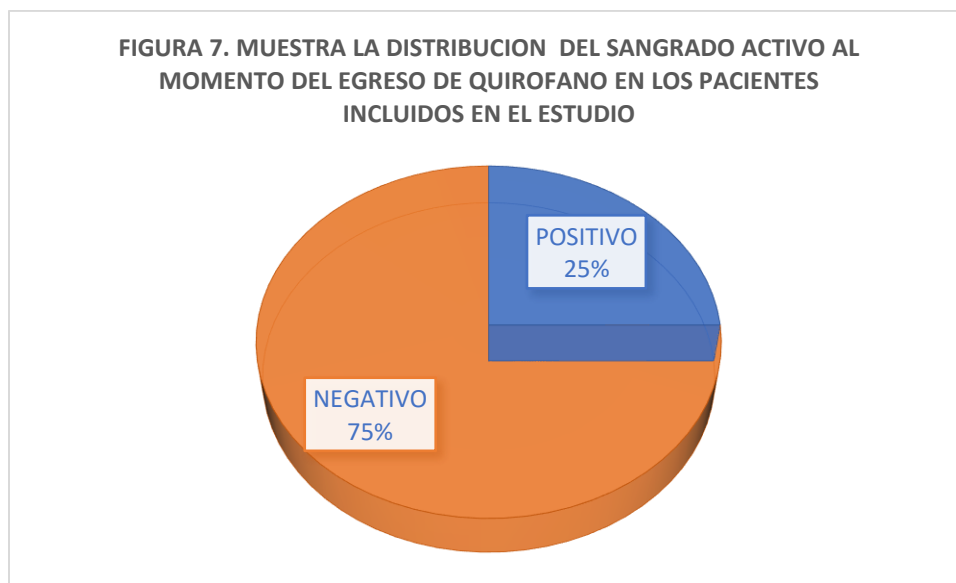
El tiempo de CEC y Pao, el sangrado trans-quirúrgico, se representa en la tabla 7.

Tabla 7. Datos trans-quirúrgicos de los pacientes incluidos en el estudio

	N	Min	Max	Media	DE
T. BOMBA	20	.33	2.70	1.8430	0.61482
T. PINZAMIENTO	20	.28	2.07	1.4130	0.41340
SANGRADO TRANSQX	20	200	1600	700.00	408.141

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

El sangrado activo al momento del egreso de la cirugía se presentó en 5(25%) pacientes. Su distribución se representa en la figura 7.



Abreviatura: %=porcentaje

Todos ingresaron a UCI para sus cuidados postquirúrgicos.

ANALITICA POST-QUIRÚRGICA

Durante su estancia en UCI, un paciente falleció quedando un total de 19. A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les realizaron laboratorios a las 24 horas de su ingreso a la UCI. Los valores de éstos se reportan en la tabla 8.

Tabla 8. Analítica postquirúrgica de los pacientes incluidos en el estudio

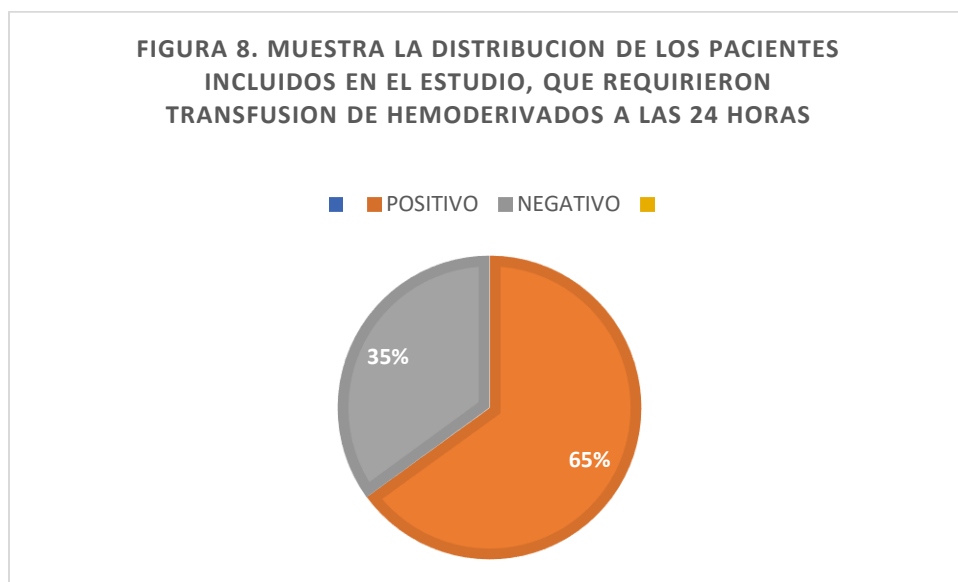
	N	Min	Max	Media	DE
HB	19	8.80	12.20	10.2842	1.01174
PLAQUETAS	19	105	352	185	48.318
HTO	19	28.00	38.00	31.3895	3.06175
TP	19	10.50	28.60	19.5053	3.41930
INR	19	.70	1.70	1.4579	.20757
TTPa	19	20.40	42.80	30.2684	5.56008

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

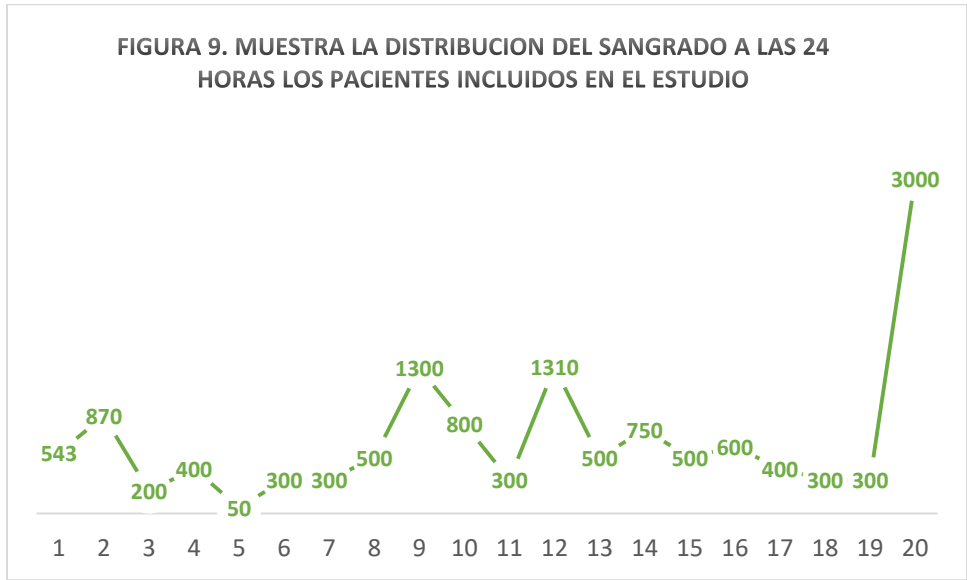
VALORACION A LAS 24 HORAS POSTQUIRURGICAS

De dichos pacientes 13(65%) requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas.

El sangrado reportado fue en un rango de 50 a 3000, con una media de 661.5 ml. La distribución de las variables anteriormente mencionadas se representa en la figura 8 y 9 respectivamente.

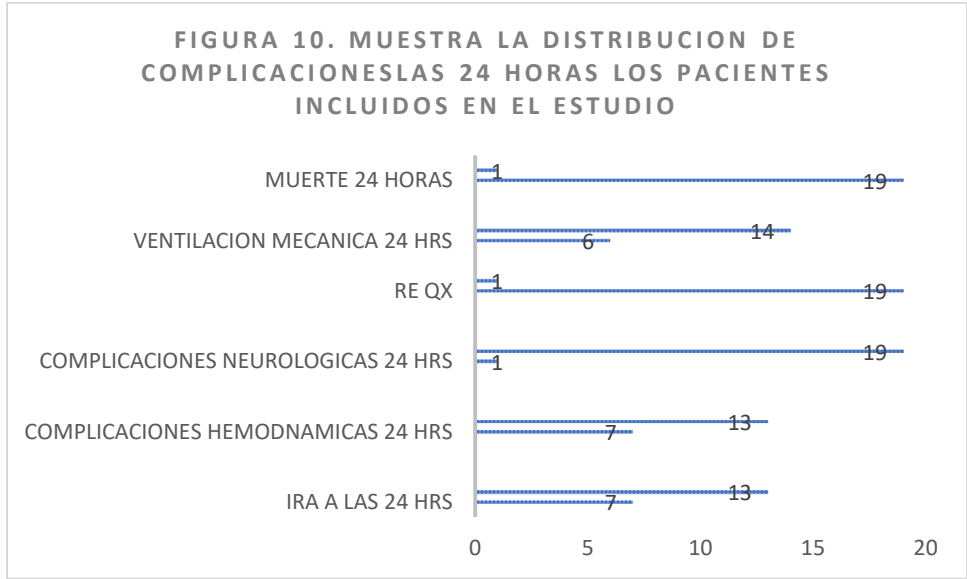


Abreviaturas: %=porcentaje



Las complicaciones presentadas a las 24 horas fueron: 7(35%) desarrollaron IRA, 7(35%) complicaciones hemodinámicas, 1(5%) presentó complicaciones neurológicas, y 6(30%) requirieron apoyo de ventilación mecánica por más de 24 horas.

Solamente 1(5%) tuvo que ser re-intervenido quirúrgicamente, y 1(5%) falleció en las primeras 24 horas. La distribución de las complicaciones se representa en la figura 10.



RESULTADOS POR GRUPO (Trans-quirúrgicos)

GRUPO A:

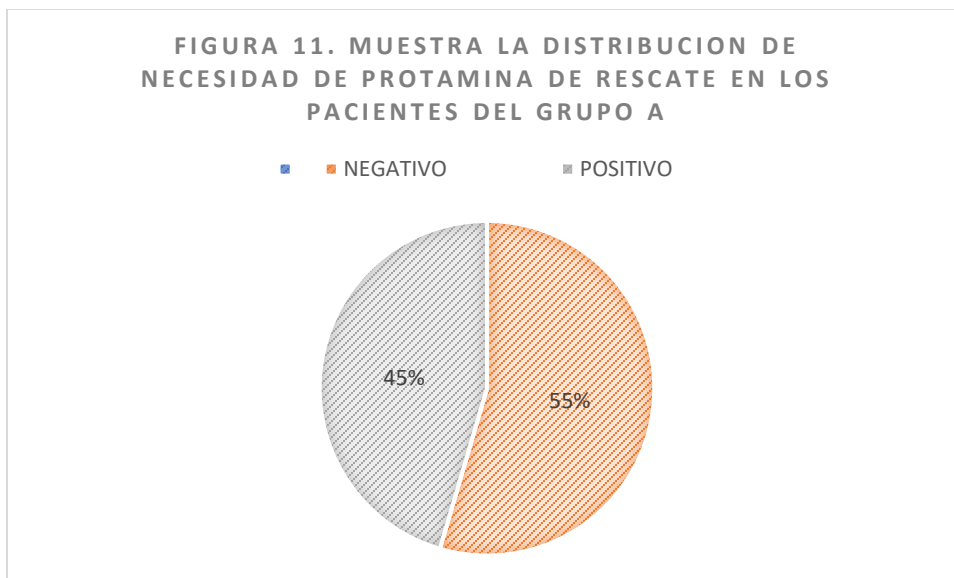
El TCA basal, post-dosis heparina y post-dosis protamina se representa en la tabla 9.

Así mismo 5(45.4%) pacientes requirieron dosis de protamina de rescate, representado en la figura 11.

Tabla 9. TCA obtenida en los pacientes grupo A

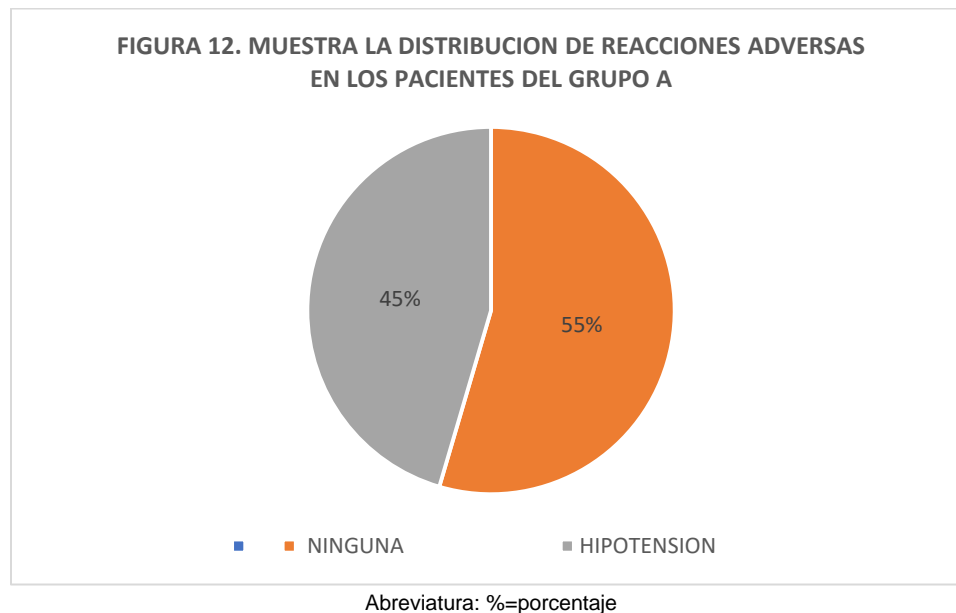
TCA	N	Media	DE	Min	Max
TCA BASAL	11	123.2727	22.13184	101	181
TCA POST H	11	440.5455	25.29966	410	500
TCA POST P	11	129.5455	21.25259	110	185

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar



Abreviatura: %=porcentaje

Las reacciones adversas presentadas al momento de la administración de la dosis de protamina fueron las siguientes: 6(54.5%) no presentaron alguna reacción; y 5 (45.4%) hipotensión. La distribución de dichas reacciones se representa en la figura 12.



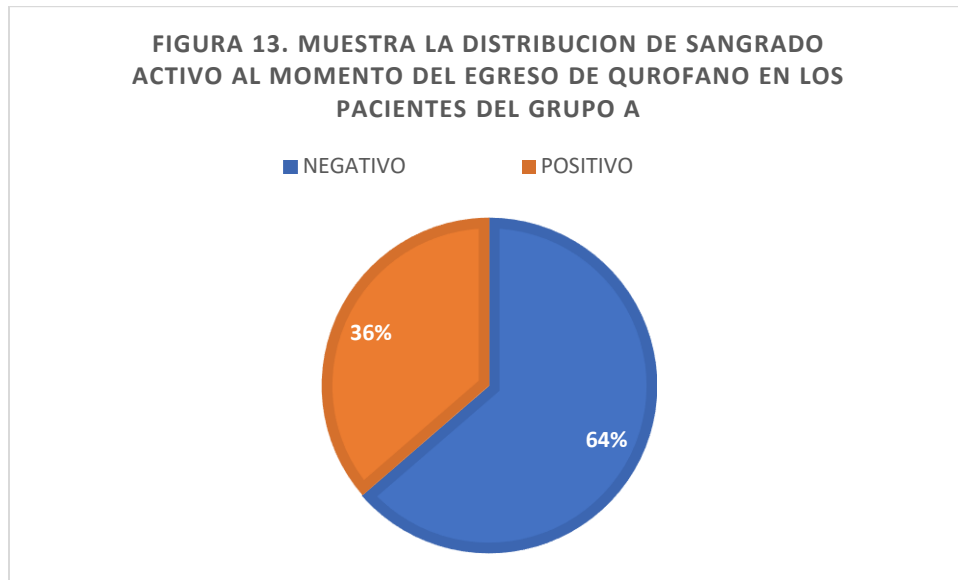
El tiempo de CEC y Pao, el sangrado trans-quirúrgico reportado en las cirugías realizadas del grupo A, se representa en la tabla 10.

Tabla 10. Datos trans-quirurgicos de los pacientes grupo A

Variable	N	Media	Std. Dev.	Min	Max
TIEMPO BOMBA	11	1.939091	0.6925526	0.33	2.7
TIEMPO PINZAMIENTO	11	1.453636	0.4990445	0.28	2.07
SANGRADO TQ	11	731.8182	494.1016	200	1600

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

El sangrado activo al momento del egreso de quirófano se presentó en 4 (36.36%) pacientes. Representado en la figura 13.



Abreviatura: %=porcentaje

RESULTADOS POR GRUPO (Trans-quirúrgicos)

GRUPO B:

El TCA basal, post-dosis heparina y post-dosis protamina se representa en la tabla 11.

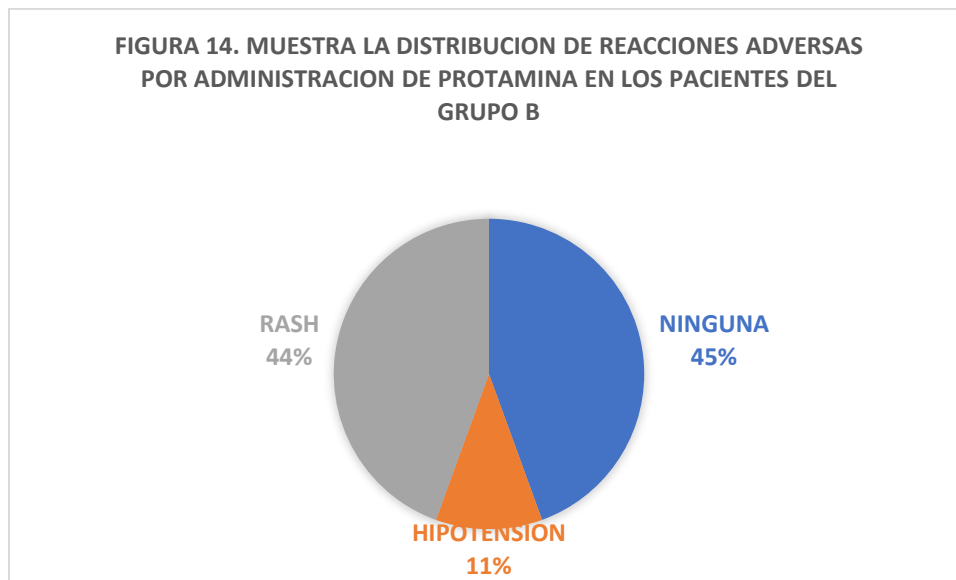
Cabe mencionar que ningún paciente (100%) requirieron dosis de protamina de rescate.

Tabla 11. TCA obtenida en los pacientes grupo B

TCA	N	Media	DE	Min	Max
TCA BASAL	9	99	122	113.3333	7.31437
TCA POST H	9	370	621	452	76.56696
TCA POST P	9	102	142	115.2222	11.713

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

Las reacciones adversas presentadas tras la administración de protamina fueron: 4 (44.4%) pacientes no presentaron alguna, 1(11.1%) hipotensión y 4(44.4%) rash. La distribución de las reacciones adversas está representado en la figura 14.



Abreviatura: %=porcentaje

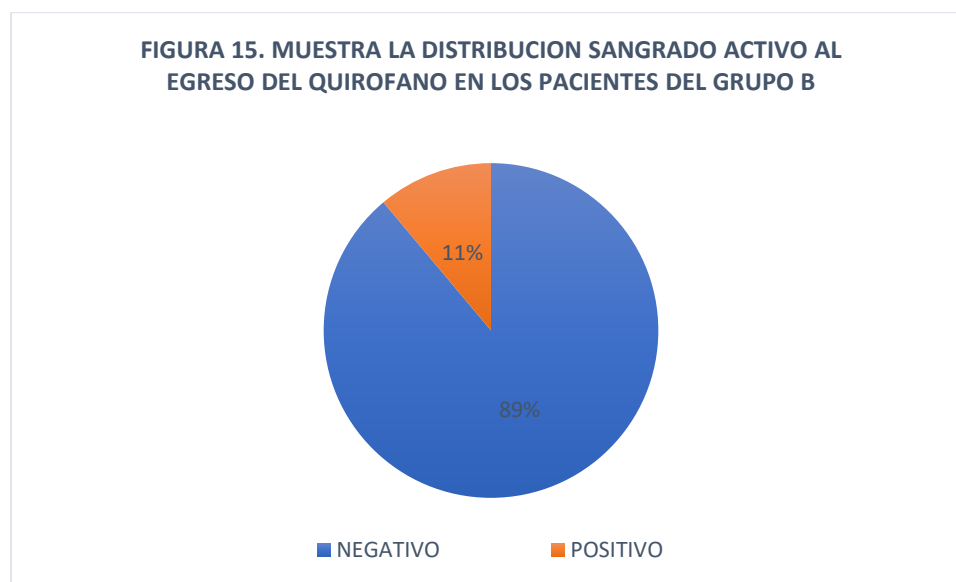
El tiempo de CEC y de Pao, el sangrado trans-quirúrgico reportado en las cirugías realizadas del grupo B, se representa en la tabla 12.

Tabla 12. Datos trans-quirúrgicos de los pacientes grupo A

Variable	N	Media	DE	Min	Max
TIEMPO BOMBA	9	1.17	2.5	1.7256	0.51962
TIEMPO PINZAMIENTO	9	1	2.06	1.3633	0.29921
SANGRADO TQ	9	300	1200	661.1111	295.56913

Abreviatura: N=muestra; Min=mínima, Max=Máxima, DE=Derivación Estándar

El sangrado activo al momento del egreso de quirófano se presentó en un paciente (11.11%). La distribución está representada en la figura 15.

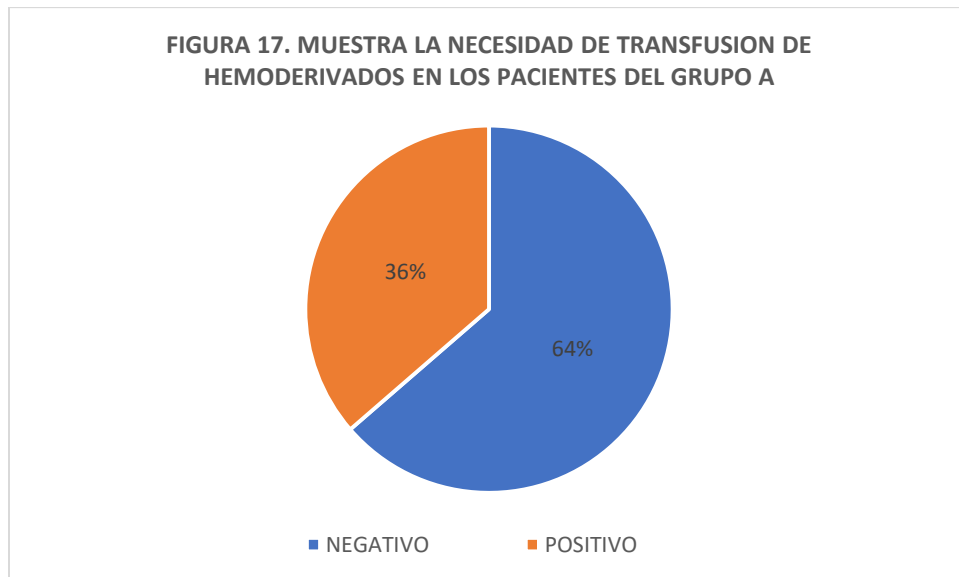
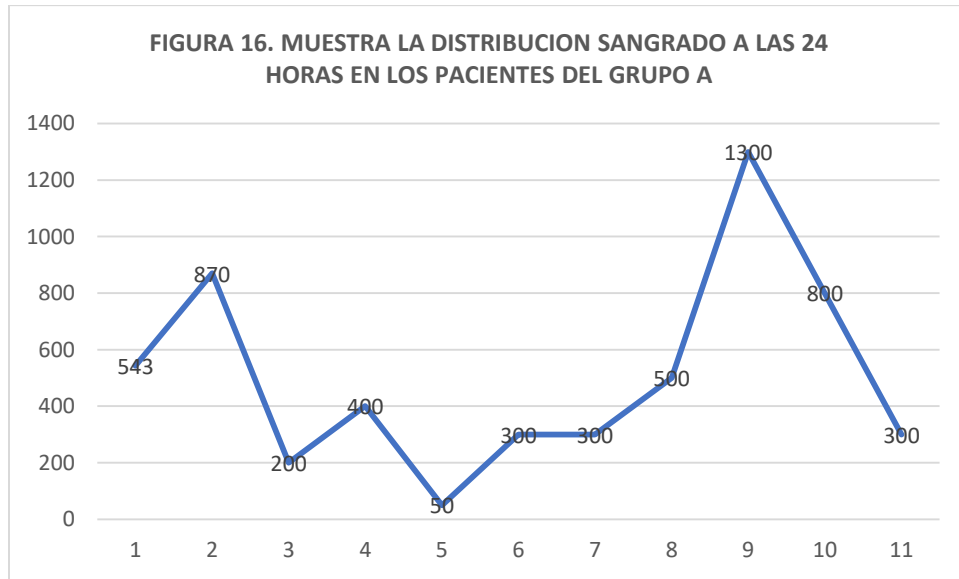


Abreviatura: %=porcentaje

RESULTADOS A LAS 24 HORAS

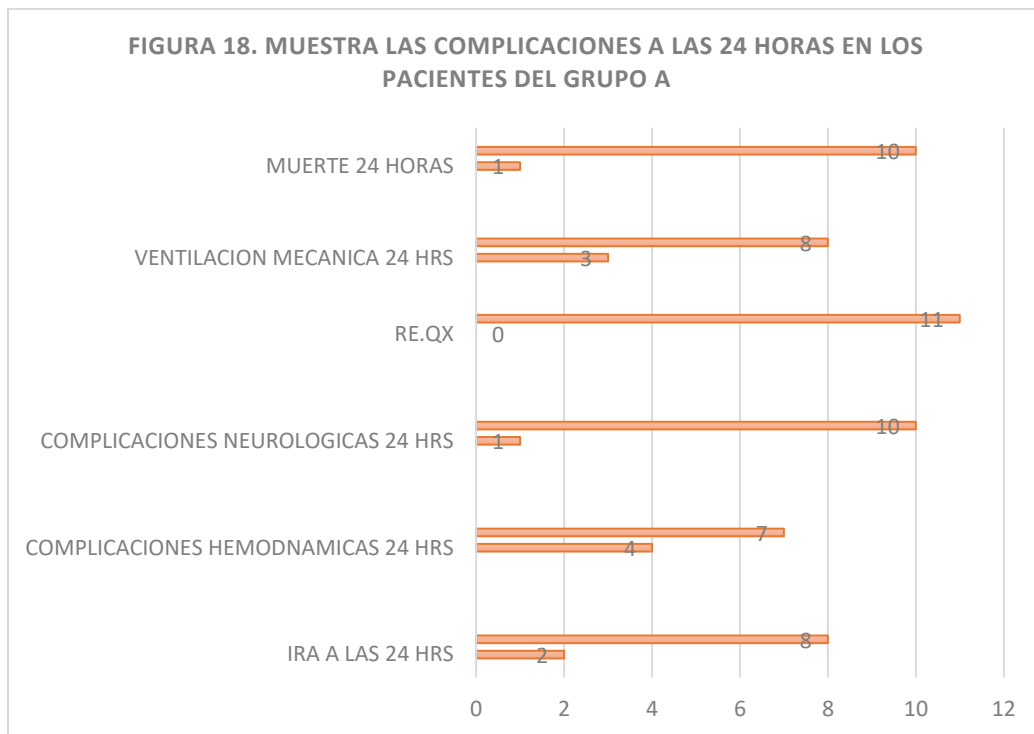
GRUPO A:

El sangrado a las 24 horas fue en un rango de 300 a 3000, con una media de 851.11ml. Por lo cual 6(54.5%) pacientes requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas. La distribución del sangrado se representa en la figura 16 y de la necesidad de transfusión de hemoderivados en la figura 17.



Abreviatura: %=porcentaje

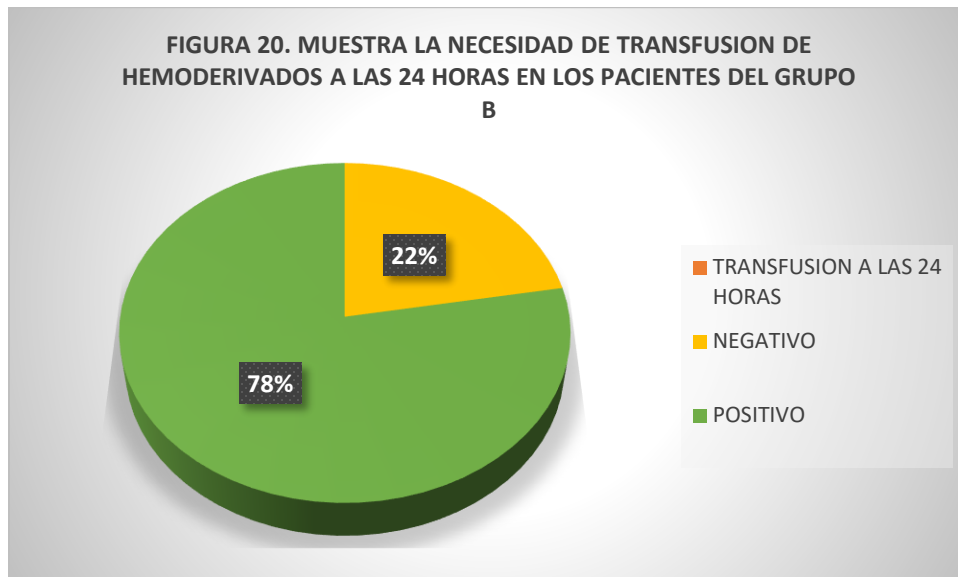
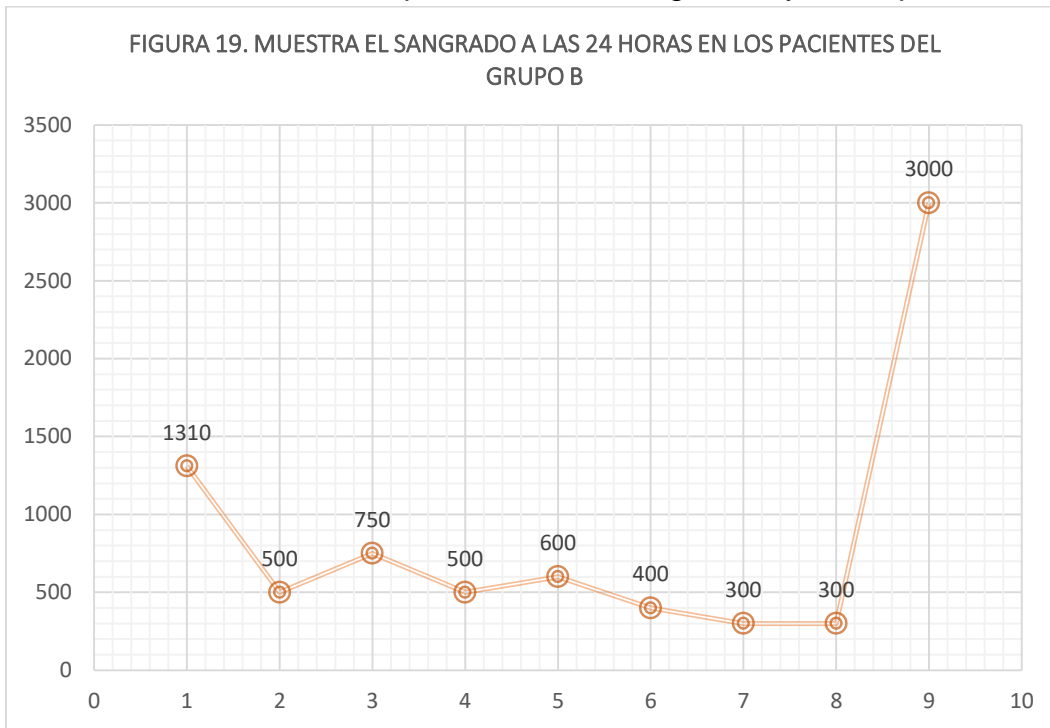
Dentro de las complicaciones en las primeras 24 horas: 2(20%) pacientes desarrollaron IRA, 4(36%) complicaciones hemodinámicas, 1(9%) desarrollo complicaciones neurológicas, ninguno (100%) requirió ser re-intervenido, 3(27%) requirieron ventilación mecánica por más de 24 horas; y solamente 1(9%) falleció dentro de las primeras 24 horas. En la figura 18 se muestran dichas complicaciones.



RESULTADOS A LAS 24 HORAS

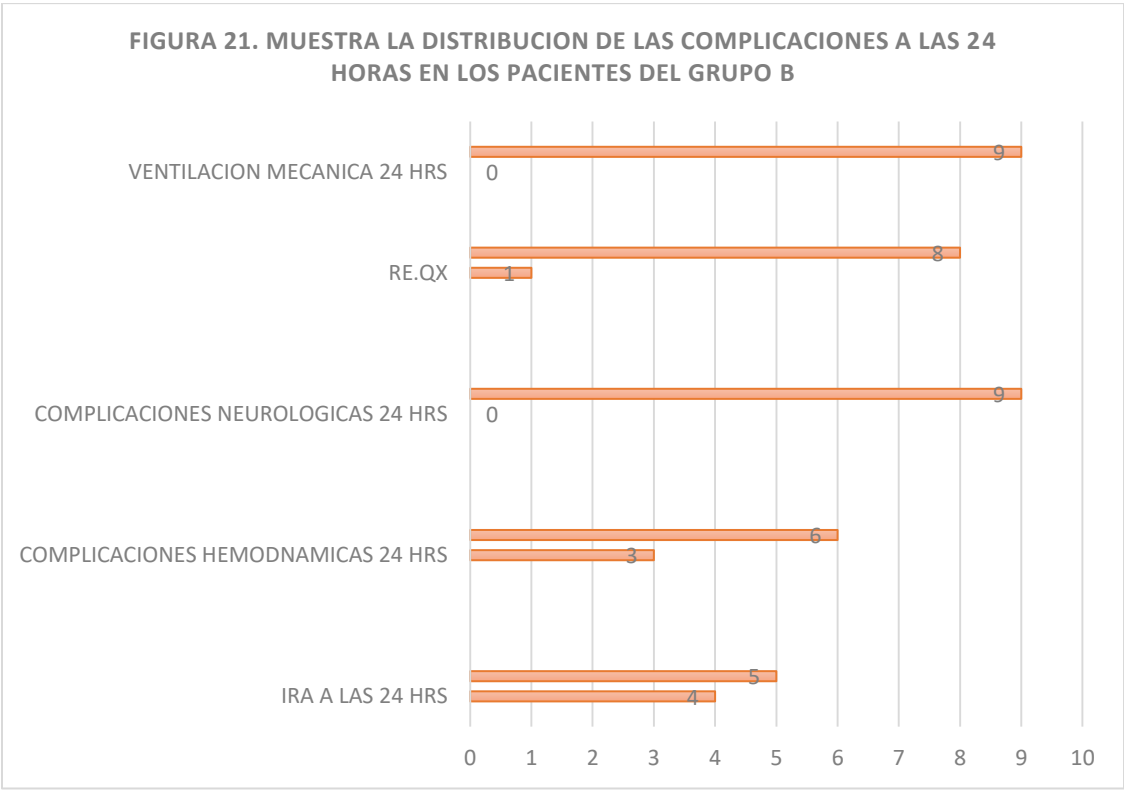
GRUPO B:

El sangrado a las 24 horas fue dentro de un rango de 50 a 1300, con una media de 505.72 ml. 7(77.78%) pacientes requirieron transfusión de hemoderivados a las 24 horas. Dicha distribución está representada en la figura 19 y 20 respectivamente.



Abreviatura: %=porcentaje

De las complicaciones desarrolladas a las 24 horas: 7(44.4%) desarrollaron IRA, 3(33.33%) complicaciones hemodinámicas, ningún paciente desarrollo complicaciones neurológicas; 1(11%) tuvo que ser re-intervenido dentro de las 24 horas iniciales, 3(33.33%) requirieron apoyo mecánico ventilatorio por más de 24 horas y ninguno falleció dentro de las primeras 24 horas post quirúrgicas.



COMPARACIONES DE DATOS ENTRE GRUPO A Y B SANGRADO

En la tabla 13 se puede observar la comparación del sangrado trans-quirúrgico entre el grupo A y el B donde se aprecia una t con valor de 0.3766 y una p con valor de 0.7108; lo que se traduce en que no hay una diferencia significativa entre ambas dosis.

Tabla 13. SANGRADO TRANSQUIRURGICO ENTRE GRUPO A Y B

Variable	n	MEDIA	DE	IC 95%	
STA	11	731.8182	494.1016	399.8762	1063.76
STB	9	661.1111	295.5691	433.9166	888.3057

Diferencia de medias: Grupo A – Grupo B= $t=0.3766$, $p=0.7108$

Abreviatura: n=muestra; DE=Derivación Estándar, %=porcentaje

En la tabla 14 se observa la comparación entre el sangrado a las 24 horas entre el grupo A y el B. donde se aprecia una $t=-1.2108$, $p=0.2416$, que nos indica que no existe diferencias significativas entre ambas dosis.

Tabla 14. SANGRADO 24 HORAS ENTRE GRUPO A Y B

Variable	n	MEDIA	DE	IC 95%	
S24A	11	505.7273	359.2893	264.3534	747.1011
S24B	9	851.1111	863.0678	187.6984	1514.524

Diferencia de medias: Grupo A – Grupo B= $t=-1.2108$, $p=0.2416$

Abreviatura: n=muestra; DE=Derivación Estándar, %=porcentaje

En la tabla 15 se observa la comparación entre la presencia de sangrado activo al momento del egreso a quirófano entre ambos grupos. Donde se observa una chi cuadrada de 1.4062; que nos indica que no existe diferencia significativa entre ambas dosis.

Tabla 15. SANGRADO ACTIVO AL EGRESO QUIROFANO ENTRE GRUPO A Y B

S_E_B				
S_E_A	NO	SI		Total
NO	5	0		5
	62.50	0.00		55.56
SI	3	1		4
	37.50	100.00		44.44
Total	8	1		9
	100.00	100.00		100.00

Pearson chi2(1) = 1.4062 Pr = 0.236

TCA

En la tabla 16 se observan los TCA basales de ambos grupos, se puede apreciar que hay una T de 1.2856 y una P de 0.2149. Que nos indica que no hay diferencia significativa entre ambos grupos, en pocas palabras, ambos grupos de pacientes ingresaron con TCA semejantes.

Tabla 16. TCA Basal comparación entre grupo A Y B

Variable	n	MEDIA	DE	IC 95%	
TCABASA	11	123.2727	22.13184	108.4044	138.1411
TCABASB	9	113.3333	7.314369	107.711	118.9557

Diferencia de medias: Grupo A – Grupo B= $t=-1.2856$, $p=0.2149$

Abreviatura: n=muestra; DE=Derivación Estándar, %=porcentaje

En la tabla 17 se observan los TCA posteriores a la dosis administrada de Heparina, donde se aprecia una T de 0.4683 y una P de 0.6452, que nos indica que ambos grupos de pacientes obtuvieron TCA semejantes con la dosis de heparina administrada.

Tabla 17. TCA Post-Heparina comparación entre grupo A Y B

Variable	n	MEDIA	DE	IC 95%	
TCAPHA	11	440.5455	25.29966	423.5489	457.542
TCAPHB	9	452	76.56696	393.1454	510.8546

Diferencia de medias: Grupo A – Grupo B= $t=-0.4683$, $p=0.6452$

Abreviatura: n=muestra; DE=Derivación Estándar, %=porcentaje

En la tabla 18 se observan los TCA obtenidos posterior a las dosis de protamina, donde se aprecia una T de 1.8044 y una P de 0.0879; que nos indica que no hay diferencia significativa; por lo que podemos expresar que ambas dosis son igual de eficientes, ya que ambas lograron regresar a un TCA parecido al basal.

Tabla 17. TCA Post-Protamina comparación entre grupo A Y B

Variable	n	MEDIA	DE	IC 95%	
TCAPPA	11	129.5455	21.25259	115.2678	143.8231
TCAPHB	9	115.2222	11.713	106.2188	124.2256

Diferencia de medias: Grupo A – Grupo B= $t=-1.8044$, $p=0.0879$

Abreviatura: n=muestra; DE=Derivación Estándar, %=porcentaje

6. DISCUSION

La cirugía cardíaca con uso de CEC sigue siendo una realidad en nuestro ambiente. El conocimiento de los pasos críticos en dicha cirugía es una obligación para todos los anestesiólogos. Existe una gran evolución en la cirugía cardíaca y por ende en su manejo anestésico. Es la obligación de todo anestesiólogo conocer las dosis adecuadas para la reversión de la anticoagulación del paciente que se somete a CEC, sin embargo, se ha observado efectos adversos del uso de la protamina, así como una alta incidencia de complicaciones post-quirúrgicas en la UCI.

La reversión de la anticoagulación por medio de protamina es uno de los pilares en la cirugía cardíaca con CEC. La protamina es un polipéptido con bajo peso molecular que actualmente es utilizado para la reversión de la anticoagulación inducida por la heparina (17). La protamina tiene un rápido inicio de acción (efecto neutralizador en 5 minutos para la heparina no fraccionada) y una vida media relativamente corta de aproximadamente 10 minutos en voluntarios sanos en ausencia de administración de heparina previa al bolo. (7)

El efecto reverter de la anticoagulación de la protamina se debe a que se une de forma irreversible con la molécula de heparina fuertemente ácida con el fin de formar una sal estable (2). Sin embargo, aunque suene de manera paradójica, la protamina tiene efectos sobre la coagulación, se ha reportado que a grandes dosis se prolongarán los tiempos de coagulación, posiblemente mediante la inhibición de la trombina y la agregación plaquetaria (22).

Hay publicaciones que refieren que la dosificación incorrecta de protamina puede ocasionar heparinización residual y anticoagulación prolongada debido a que se han reportado bajos niveles residuales de heparina en las primeras 24 horas de haberla revertido, dicha situación puede presentarse dentro de las primeras 6 horas post-quirúrgicas y con frecuencia se atribuye a la sub dosificación de protamina (18,28). Por lo cual son necesarios los estudios dedicados a encontrar dosis óptimas de protamina para evitar los anteriores efectos adversos descritos.

En 1978, Young y asociados determinaron en monos que “un TCA de 400 segundos o más fue necesario para inhibir la producción de monómero de fibrina durante CEC”. Por lo cual en varios protocolos de diferentes hospitales se administra como

primera dosis un bolo de 300 U/kg de heparina basado en el peso del paciente para alcanzar un TCA de 400 s o más. (22)

Así mismo el TCA permite valorar la eficacia revertora de la protamina en cada paciente. La dosis recomendada de protamina para revertir los efectos anticoagulantes de la heparina es de 1 a 1.3 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina (1:1, 1:2, 1:3 relación heparina/protamina); sin embargo, estas dosis frecuentemente son excesivas (22).

La adopción del TCA proporcionó una variable cruda contra la cual la dosis de protamina podía ser titulada. Sin embargo actualmente no se tiene un consenso. (15)

En el trabajo realizado se utilizó el TCA para valorar la eficacia revertora de la protamina, donde el TCA basal y post-dosis de heparina de ambos grupos se encontró semejante al momento de su cuantificación, por lo que estadísticamente todos los pacientes se encontraban en condiciones semejantes.

El tiempo de CEC y el del Pao, en ambos grupos estuvieron dentro de los rangos de seguridad establecidos por la bibliografía. (19)

Al momento de la administración de la dosis de protamina 6(30%) pacientes presentaron hipotensión arterial sistémica transitoria y 4 (20%) rash cutáneo.

La literatura refiere que después de la administración intravenosa, la protamina puede causar reacciones secundarias que van desde una simple urticaria hasta reacciones más graves como broncoespasmo o hipotensión sistémica. A veces, implica directa e inmediatamente el pronóstico vital al inducir una hipertensión arterial pulmonar irreversible, un colapso cardiovascular y / o un edema agudo de los pulmones. La incidencia de reacciones graves se estima en un 0.13% (17). En el caso de nuestros pacientes ninguno presento reacciones graves.

Existen publicaciones con el uso de dosis reducidas de protamina, donde se busca disminuir las cifras de mortalidad y morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC (8) (26) (12).

En el estudio realizado por Shigeta y colaboradores relacionaron las dosis tituladas de protamina con el sangrado posterior a la cirugía, utilizaron el método de titulación de heparina-protamina por el sistema de gestión de la hemostasia Hepcon, así

mismo cuantificaron la cantidad de plaquetas activas posterior a la infusión de protamina. En el grupo control se administró una dosis fija de protamina (3 mg / kg) y en el grupo de titulación las dosis de protamina se basaron en la concentración de heparina medida por el sistema Hepcon. En sus conclusiones comprobaron la hipótesis de que la administración reducida de protamina preserva la función plaquetaria ya que la sobredosis de protamina activa las plaquetas y puede predisponer a los pacientes a un sangrado excesivo después de una cirugía cardíaca. (26)

En otro estudio realizado por Yan y colaboradores, se realizó una comparación de dosis mínimas de protamina y además se analizó el sangrado post operatorio. Se estudiaron pacientes programados para cirugía electiva de reemplazo de válvula, donde dividieron aleatoriamente 3 grupos, los pacientes recibieron 2 titulaciones (fórmulas matemáticas basadas en el estudio TCA): la primera al finalizar el tiempo de CEC y la segunda a los 5 minutos después de la dosis inicial de protamina. Se registraron los volúmenes de sangrado desde el momento de la primera dosis de protamina hasta 24 horas después de la cirugía; concluyeron que una dosis inadecuada de protamina contribuye a la hemorragia después de la cirugía de reemplazo valvular. (12)

En el 2012 se realizó un estudio en Chile con pacientes y condiciones hospitalarias más acordes a nuestro hospital; en dicho estudio se compararon dos dosis distintas de protamina: una dada en forma proporcional a la heparina usada (como usualmente en nuestro centro médico se administra) versus una dosis calculada según peso del paciente, independiente de la heparina administrada. Se aleatorizaron dos grupos de pacientes, en el grupo A la reversión fue con una dosis de 0,8 mg protamina por cada 100 U de heparina usada y en el grupo B se utilizó una dosis de 2,4 mg protamina por kilogramo de peso de paciente. En el intraoperatorio no hubo diferencias en el TCA basal, hematocritos en CEC, TCA en CEC y duración de CEC. La dosis de heparina por kg de peso fue mayor en el grupo B ($p = 0,0433$). La relación protamina/heparina total fue 0.81 para el Grupo A y 0.44 para el Grupo B. El TCA post protamina fue similar en ambos grupos, con similares refuerzos de protamina en pabellón. El uso de glóbulos rojos y el hematocrito al final

de la cirugía fueron también similares, así mismo con las condiciones post operatorias. La reversión de la heparina fue igual de eficaz en ambos grupos (16). En nuestro estudio se compararon dos dosis, 1.3 mg de protamina por U de heparina (1:1.3) contra una dosis reducida de 2.4 mg por kilogramo de peso de paciente (1: 0.44), donde se midió la efectividad de la reversión de la anticoagulación con el estudio de TCA y la cuantificación del sangrado.

Dentro de los resultados obtenidos cabe recalcar los siguientes: la mayoría de los pacientes padecían sobrepeso, el 70% fumaban, 85% presentaba dentro de sus antecedentes personales patológicos alguna enfermedad crónica degenerativa (hipertensión arterial sistémica, diabetes, etc.). El euroSCORE máximo fue de 37% que coincidió con el único paciente que falleció dentro de las primeras 24 horas del post-quirúrgico. Todos los pacientes ingresaron a quirófano en situaciones clínicas y bioquímicas semejantes y fueron sometidos a tiempos quirúrgicos muy parecidos. El TCA post-dosis de protamina obtenida en ambos grupos no presentó una diferencia estadísticamente significativa, ambos grupos obtuvieron la reversión de anticoagulación esperada.

Es importante mencionar que dentro del grupo A 45.4% requirió una dosis de rescate y en el grupo B ningún paciente la requirió. Sin embargo 54.5% del grupo A requirió transfusión de hemoderivados para mejorar su condición y el 77.78% en el grupo B.

Una debilidad del estudio es que al tratarse de un estudio prospectivo que tenía un límite tiempo de 4 meses (donde el número de pacientes fue determinado por el período en que duró el estudio), la pandemia por COVID-19 ocasiono que nuestro tamaño muestral para una potencia estadística mayor al 80% fuera menor. Otra limitante fue que la toma de decisiones para transfundir hemoderivados al paciente recae en el criterio del equipo médico en turno, por lo que existe una gran variabilidad en este punto.

7. CONCLUSIONES

Ambas dosis son igualmente eficaces para la reversión de la anticoagulación de la heparina en los grupos estudiados. Todo esto basado en la medición de TCA y la cuantificación del sangrado quirúrgico.

El grupo de pacientes donde se administró la dosis ponderal, no requirió una dosis de rescate de protamina para alcanzar el efecto reverter, demostrando la hipótesis acerca de la sobredosificación y su efecto paradójico.

No se puede afirmar que el sangrado posterior a las 24 horas de la cirugía es exclusivo a una inadecuada dosificación de protamina, debido a que existen factores extras que pueden contribuir a la transfusión de hemoderivados.

8. PERSPECTIVA

Sabemos que es muy aventurado poder afirmar la eficacia de la dosis de protamina basándonos en estas variables, sin embargo esperamos poder contribuir a la realización de futuros trabajos, donde se pueda anexar la medición con tromboelastografía, un mayor tiempo de seguimiento y aumentando el número de muestra.

Se requiere dar seguimiento a este estudio para correlacionar el uso de plasma y plaquetas a la salida de CEC y el antagonizar la heparina para ver el sinergismo que puedan condicionar.

Así mismo sabemos que el sangrado y la sobrevida de los pacientes no solamente dependen de la dosis de protamina, por lo cual sería muy interesante que futuros trabajos puedan ampliar este campo de cardio-anestesia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Aldrete J. Antonio. Texto de anestesiología teórico-práctica. México. Manual Moderno. 2004
2. R.D. Miller. Miller Anestesia. España. S.A. Elsevier. 2005.
3. Luna Ortiz, Pastor. Anestesia Cardiovascular. México. Alfil. 2013
4. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mechanism of action of antithrombotic drugs. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2006;6(H):2H-10H. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587\(06\)74839-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1131-3587(06)74839-7)
5. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. Br J Anaesth [Internet]. 2018;120(5):914–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.023>
6. Brück S, Skrabal C, Träger K, Reinelt H. Kasuistik mit Literaturübersicht - Protamingabe bei Patientin mit Fischeiweißallergie. Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie. 2014;49(6):360–6.
7. Butterworth J, Lin YA, Prielipp R, Bennett J, James R. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of a single intravenous dose of protamine in normal volunteers. Anesth Analg. 2002;94(3):514–22.
8. Carrillo-Esper R, de los Monteros-Estrada IE, Rosales-Gutiérrez AO, Zepeda-Mendoza AD, Alonso-Martínez D, Sánchez-Moreno MA, et al. Concentrado de complejo protrombínico en el perioperatorio. Rev Mex Anesthesiol. 2015;38(1):35–43.
9. Cornejo MG. 50 Años de circulación extracorpórea en México. Arch Cardiol Mex. 2007;77(4):326–9.
10. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: Impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. Clin Chem. 1997;43(9):1684–96.
11. Durieux. Downloaded from anesthesiology.pubs.asahq.org by guest on 01/28/2019. Anesthesiology. 1995;31(4):305–9.

12. Guo Y, Tang J, Du L, Liu J, Liu RC, Liu X, et al. Protamine Dosage Based on Two Titrations Reduces Blood Loss After Valve Replacement Surgery: A Prospective, Double-Blinded, Randomized Study. *Can J Cardiol*.
13. Izaguirre-ávila R, Evelyn D, Rosa C, García-espínosa JI, Grimaldo-gómez FA. Hemorragia crítica en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. 2017;40(6):405–8.
14. Koster A, Rosendahl U, von Hodenberg E, Ennker J. Management of Protamine Allergy With Bivalirudin During Coronary Artery Revascularization. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2010;90(1):276–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.01.076>
15. Kunz SA, Miles LF, Ianno DJ, Mirowska-Allen KL, Matalanis G, Bellomo R, et al. The effect of protamine dosing variation on bleeding and transfusion after heparinisation for cardiopulmonary bypass. *Perfus (United Kingdom)*. 2018;33(6):445–52.
16. Luciano GJ, Mauricio RG, Mariana VR, Roberto ME, Marcela AA, Renato CA, et al. Reversión de la anticoagulación en pacientes con dosis altas de heparina: Protamina en dosis standard versus dosis reducidas. *Rev Chil Anest*. 2012;41(2):108–12.
17. Madani H, Sadiki EO, Bouziane M, Amaarouch S, Madani M, Khatouf M. L'allergie à la protamine en chirurgie cardiovasculaire. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2014;72(3):143–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharma.2014.01.002>
18. Meesters MI, Veerhoek D, De Lange F, De Vries JW, De Jong JR, Romijn JWA, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery a randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2016;116(2):251–61.
19. Morales-Pogoda II. Asociación entre el tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico en la mortalidad de pacientes operados de cirugía cardíaca. *Rev Sanid Milit*. 2014;68(5):251–6.

20. Pevni D, Gurevich J, Frolkis I, Keren G, Shapira I, Paz J, et al. Protamine induces vasorelaxation of human internal thoracic artery by endothelial NO-synthase pathway. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6):2050–3.
21. Riera M, Carrillo A, Ibáñez J, Sáez De Ibarra JI, Fiol M, Bonnin YO. Valor predictivo del modelo EuroSCORE en la cirugía cardíaca de nuestro centro.
22. Robles MDCL, Méndez FJM. Terapia anticoagulante en la circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex.* 2007;77(SUPPL. 4):185–93.
23. Rodríguez-Chávez LL, Figueroa-Solano J, Muñoz-Consuegra CE, Avila-Vanzini N, Kuri-Alfaro J. EuroSCORE subestima el riesgo de mortalidad en cirugía cardíaca valvular de población mexicana. *Arch Cardiol México.* 2017;87(1):18–25.
24. Rodríguez-Hernández A, García-Torres M, Bucio Reta E, Baranda-Tovar FM. Análisis de mortalidad y estancia hospitalaria en cirugía cardíaca en México 2015: datos del Instituto Nacional de Cardiología. *Arch Cardiol México.* 2018;88(5):397–402.
25. SHANBERGE JN, QUATTROCIOCCHI-LONGE TM. Influence of Platelet Factor 4 on the Neutralization of Heparin by Protamine. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;556(1):354–65.
26. Shigeta O, Kojima H, Hiramatsu Y, Jikuya T, Terada Y, Atsumi N, et al. Low-dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(2):354–60.
27. Sulphate PS, Portmann AF, Holden WD, Portmann BAF, Holden WD. AND BLOOD COAGULATION Find the latest version : 1950;28(March):1451–8.
28. Taneja R, Marwaha G, Sinha P, Quantz M, Stitt L, Gao R, et al. Elevated activated partial thromboplastin time does not correlate with heparin rebound following cardiac surgery. *Can J Anesth.* 2009;56(7):489–96.
29. Zamora-González Y. Pruebas del coagulograma y componentes de la hemostasia. Utilidad para diagnosticar las diátesis hemorrágicas. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2012;28(2):141–50.

10. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PREQUIRURGICOS

Fecha de realización del estudio: ____/____/____

Edad: _____

Sexo: F - M

Ocupación: _____

Peso: _____

IMC: _____

Alergias: si/no ¿Cuáles? _____

Cirugías previas: si/no ¿Cuáles? _____

Tabaquismo: si/no

Alcoholismo: si/no

Toxicomanías: si/no

Crónico degenerativo: si/no ¿Cuáles? _____

Medicamentos actuales: _____

Oncológicos: si/no

Enfermedades hematológicas: si/no

EUROSCORE: _____

Analítica pre quirúrgica:

- QSC:
- ESC:
- PFH:
- BH:
- TC:

Protocolo completo: Si / No

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS QUIRURGICOS

Cirugía de Urgencia: si/no

Paciente en choque cardiogénico: si/no

Tipo de cirugía cardíaca: _____

TCA basal: _____

TCA post administración heparina: _____

TCA post administración de dosis de protamina: _____

Dosis de heparina: _____

Dosis Ponderal de Protamina: si/no

Dosis Estándar de Protamina: si/no

Dosis extra de protamina: si/no dosis: _____

Tiempo de administración de protamina: _____

Reacciones adversas tras administración de Protamina: si/no

¿Cuál reacción adversa presento? _____

Tiempo de Circulación Extracorpórea: _____

Tiempo de Pinzamiento Aórtico: _____

Tiempo de Anestesia: _____

Tiempo de Cirugía: _____

Sangrado transquirurgico: _____

Transfusión de hemoderivados: si/no

Sangrado Activo al momento del egreso quirúrgico: si/no

ANEXO 3: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POSTQUIRURGICOS

Ingreso a UCI: si/no

Sangrado post quirúrgico de 24 horas: _____

Transfusión de hemoderivados: si/no

HEMOGLOBINA a las 24 horas: _____

HEMATOCRITO a las 24 horas: _____

Plaquetas a las 24 horas: _____

Tiempos de coagulación a las 24 horas: _____

Insuficiencia Renal Aguda post quirúrgica: si/no

Complicaciones hemodinámicas: si/no

Complicaciones neurológicas: si/no

Re intervención quirúrgica: si/no

Apoyo mecánico ventilatorio a las 24 horas: si/no

Muerte en las primeras 24 horas post quirúrgicas: si/no

ANEXO 4: CONCENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	<u>Reversión de la anticoagulación en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea: protamina en dosis estándar versus dosis ponderal en la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla del IMSS.</u>
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	<u>UMAE Hospital de especialidades de Puebla del IMSS, del 1° de Marzo de al 31 de agosto del 2020</u>
Número de registro institucional:	<u>En trámite ante el comité de investigación.</u>
Justificación y objetivo del estudio:	<u>Entre las complicaciones más comunes de ser sometido a una cirugía cardiaca con uso de bomba extracorpórea se encuentra el sangrado excesivo. En el post quirúrgico, uno de los factores claves es la inadecuada reversión del efecto de la heparina, por lo cual es de gran importancia empezar a realizar este tipo de estudios para poder lograr a largo plazo protocolos más organizados para este tipo de cirugías</u>
Procedimientos:	<u>Se identificará a los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía cardiaca con uso de bomba extracorpórea para realizar la administración aleatorizada de Protamina dosis estándar vs dosis ponderal. Para la medición de la efectividad de dichas dosis, se realizará la prueba de Tiempo de coagulación activado (TCA), donde se obtendrá un valor basal, previo al estímulo quirúrgico, posteriormente se obtendrá otro valor después de que circula la dosis en bula de heparina, y finalmente se obtendrá un tercer valor después de administrar la protamina, los valores de TCA deberían recuperar sus niveles basales, y base a ello se medirá la eficacia de la dosis. Se realizará el seguimiento de los pacientes las primeras 24 h en Unidad de cuidados críticos. Los datos obtenidos se irán reportando en una base de datos para su análisis final.</u>
Posibles riesgos y molestias:	<u>Reacción alérgica al fármaco y complicaciones propias a la cirugía cardiaca.</u>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<u>Mejoría en el estado hemodinámico post quirúrgico, disminución de la cantidad de sangrado post quirúrgico.</u>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<u>Si quieres información sobre los resultados al término del estudio puedes dirigirte a los investigadores responsables</u>
Participación o retiro.	<u>Tu participación es voluntaria. Si decides no participar no habrá ningún tipo de reproche.</u>
Privacidad y confidencialidad:	<u>Los resultados del estudio son totalmente confidenciales y anónimas. Los datos obtenidos se utilizarán exclusivamente con fines del estudio.</u>

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndosame explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- No acepto participar en el estudio.
Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.
Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ___ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Nvaro José Montiel Jarquín

Responsable:

Colaboradores:

Dra. Martha Alicia Montas Alvarado. Anestesióloga
Dra. Gabriela Ramírez González. Residente de tercer año de Anestesiología.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité_eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

ANEXO 5. CUADRO DE VARIABLES

Variables demográficas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento	Se considera la edad cumplida en años al día del estudio	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra o de la mujer al hombre	Se asigna femenino o masculino	Cualitativa	Dicotómica	Masculino Femenino
Ocupación	Actividad o trabajo que desempeñas	Tipo de Trabajo que realiza en el momento que permite una remuneración económica	Cualitativa	Politómica	Tipo de trabajo
Peso Corporal	Fuerza ejercida por el planeta Tierra para atraer a los cuerpos y la magnitud de esa fuerza reciben el nombre de peso	Kilogramos que posee la persona de masa corporal	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	Relación entre peso y altura que clasifica al paciente en normal, obeso o desnutrido.	Cualitativa	Politómica	Desnutrición Normal Obesidad grado I y II Obesidad mórbida
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco	Adicción al tabaco	Cualitativa	Dicotómica	Si o No
Alcoholismo	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito.	Adicción a las bebidas alcohólicas	Cualitativa	Dicotómica	Si o No

Toxicomanías	Hábito de consumir drogas, del que no se puede prescindir o resulta muy difícil hacerlo por razones de dependencia psicológica o incluso fisiológica.	Adicción a las drogas	Cualitativa	Dicotómica	Si o No
---------------------	---	-----------------------	-------------	------------	---------

Variables clínicas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Reacción Alérgica	Son sensibilidades a sustancias, llamadas alergenios. Dichas sustancias pueden ser inhaladas hacia los pulmones, ingeridas o inyectadas.	reacción inmunitaria del organismo frente a una sustancia generalmente inocua (fármaco) para el anfitrión (paciente)	Cualitativa	Dicotómica	Si o No
Enfermedades Crónicas degenerativas	Enfermedad en la cual la función o la estructura de los tejidos u órganos afectados empeoran con el transcurso del tiempo.	Afección generalmente crónica durante la cual tiene lugar un proceso continuo basado en cambios degenerativos que empeoran con el transcurso del tiempo.	Cualitativa	Politémica	Diabetes Hipertensión Arterial Enfermedad tiroidea (Hipo-hipertiroidismo) Enfermedad Renal prequirúrgico Accidente cerebrovascular prequirúrgico
Uso de Fármacos modificadores de la coagulación previo a cirugía	Los fármacos antiagregantes plaquetarios actúan sobre las plaquetas impidiendo que se inicien los procesos que llevan a la	Uso de fármacos que modifican a la coagulación previo a la cirugía.	Cualitativa	Dicotómica	Si o No

	formación de un trombo, los fármacos anticoagulantes son medicamentos que previenen la formación de coágulos sanguíneos.				
Enfermedad oncológica	La palabra cáncer deriva del latín, y como la derivada del griego karkinos (καρκίνος), significa 'cangrejo'	Cualquier tipo de cáncer que padezca el paciente previo a la cirugía.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no
Euroscore	El EuroSCORE es un sistema de predicción de mortalidad para los pacientes de cirugía cardiaca, el cual fue desarrollado en Europa.	Escala de medición para la predicción de mortalidad a los pacientes sometidos a cirugía cardiaca	Cuantitativa	Continuas	0 -2 puntos: Riesgo bajo 3 -5 puntos: Riesgo intermedio 5 -6 puntos: Riesgo alto
Tipo de cirugía	Una urgencia quirúrgica es todo aquel proceso que sufre un paciente y que si no se opera con carácter urgente pone en peligro la vida del enfermo. La cirugía electiva es el nombre que se le da a toda aquella cirugía que no sea de emergencia y que pueda ser demorada al menos por 24 horas.	Urgencia o Electiva	Cualitativa	Dicotómica	Electiva o Urgencia
TCA basal	Prueba específica para medir la actividad/inhibición	Medición de TCA que se obtiene previo al estímulo quirúrgico	Cuantitativa	Discreta	valor basal de 80 a 140 segundos

		de la cascada intrínseca de coagulación, en la cual se usa el silicato de sodio para disparar los factores XII y XI.				previo al estímulo quirúrgico,
TCA heparina	post	prueba específica para medir la actividad/inhibición de la cascada intrínseca de coagulación, en la cual se usa el silicato de sodio Para disparar los factores XII y XI.	TCA que se obtiene posterior a que circula dosis en bolo de heparina a los 10 minutos.	Cuantitativa	Discreta	Valor obtenido después de que circula la dosis en bolo de heparina (3 minutos), cuyo valor debe ser mínimo de 400 segundos.
TCA protamina	Post	prueba específica para medir la actividad/inhibición de la cascada intrínseca de coagulación, en la cual se usa el silicato de sodio Para disparar los factores XII y XI.	TCA que se obtiene después de administrar la dosis de protamina a los 10 minutos	Cuantitativa	Discreta	valor después de administrar la infusión de protamina por 20 minutos (5 minutos), los valores de TCA deberían recuperar sus niveles basales (80-140 segundos)
Dosis rescate de protamina	de de	Antídoto de la heparina, procedente del esperma de salmón, utilizado para revertir su efecto.	Dosis de protamina administrada extra, si la medición de TCA fuese mayor a 150 segundos post	Cualitativa	Dicotómica	Si o no

		administración de dosis de protamina.			
Heparina no fraccionada	Es un glucosaminoglicano sulfatado compuesto de subunidades alternas de mitades de D-glucosamina sustituida y ácido urónico. Su peso molecular promedio es de 15,000 daltons.	La heparina es una sustancia natural que actúa de la sangre que ayuda al proceso de la anticoagulación sanguínea. Actúa sobre la trombina, que desempeña un importante papel en la formación del coágulo en la sangre.	Cuantitativa	Continua	Unidades internacionales
Protamina	Antídoto de la heparina, procedente del esperma de salmón, utilizado para revertir su efecto.	Medicamento indicado para revertir, por unión molecular, los efectos anticoagulantes de la heparina.	Cuantitativa	Continua	Miligramos
Tiempo de Circulación extracorpórea	Es una técnica que suplanta temporalmente la función del corazón y los pulmones durante una cirugía, manteniendo la circulación de la sangre y la presencia de oxígeno en el cuerpo.	El tiempo de circulación o perfusión es el lapso en el que la circulación del paciente está en contacto con el sistema de apoyo extracorpóreo.	Cuantitativa	Discreta	Tiempo en minutos CEC < 240 minutos (ideal)
Tiempo de Pinzamiento Aórtico	Técnica donde se realiza una obstrucción mecánica de la arteria aorta	Se coloca una pinza en la aorta ascendente que ocluye el ingreso de sangre en las arterias coronarias y se inyecta la cardioplejía. Esto inicia el "tiempo de clampeo", que	Cuantitativa	Discreta	Tiempo en minutos PAo < 150 minutos (ideal)

		termina al liberar la oclusión de la aorta			
Fallo de salida de CEC	Inestabilidad hemodinámica al momento de suspender la técnica que suplanta temporalmente la función del corazón y los pulmones durante una cirugía, manteniendo la circulación de la sangre y la presencia de oxígeno en el cuerpo.	Cuando el clamp aórtico se retira mientras el organismo está perfundido por la CEC, con el corazón y los pulmones detenidos. Al ingresar sangre a las coronarias, el corazón empieza a latir o presenta fibrilación ventricular; si el corazón mantiene la circulación y la saturación sin problemas, se detiene la CEC, en caso contrario se considera fallo de salida de CEC y se tiene que regresar al estado previo.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no

Variables relacionadas con parámetros analíticos

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable		
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse de su fase líquida (plasma). Está determinado casi enteramente por el volumen que ocupan los glóbulos rojos (también llamados hematíes o eritrocitos).	Cuantitativa	Continua	porcentaje
Plaquetas	Célula de la sangre de los vertebrados, pequeña y sin núcleo, que tiene forma de disco ovalado o redondo e interviene en la coagulación de la sangre.	Los trombocitos son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo que curan heridas, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 11 días.	Cuantitativa	Continua	$10^9/\text{L}$
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos, y en tomar el dióxido de	Hemoproteína de la sangre, de masa molecular de 64 000 g/mol (64 kDa), de color rojo característico, que transporta el dióxido de (comúnmente llamado oxígeno), O_2	Cuantitativa	Continua	Mg/dl

	carbono de estos y transportarlo de nuevo a los pulmones para expulsarlo				
INR	international normalized ratio	El INR se obtiene dividiendo el tiempo de protrombina del paciente en segundos entre el tiempo de protrombina de un control normal, elevado a la potencia del valor ISI para el sistema de análisis utilizado.	Cuantitativa	Continua	Cociente
TP	Análisis de sangre que mide cuánto tarda la sangre en coagular.	El tiempo de protrombina, también conocido por las siglas PT (del inglés Prothrombin time), es una de las pruebas de laboratorio que evalúan específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Cuantitativa	Continua	Segundos
TTPa	Es una prueba de sangre que mide el tiempo que le lleva a la sangre coagularse.	Tiempo de tromboplastina parcial activado. Este ensayo mide la eficacia de las vías «intrínseca» y «común» de la coagulación. La vía intrínseca —conocida actualmente como «vía de activación por contacto» — implica al factor IX y cofactores; mientras que la vía común	cuantitativa	Continua	segundos

		implica a los factores X y II, y cofactores.			
--	--	--	--	--	--

Variables relacionadas con sangrado trans y postquirúrgico

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Variable	
Transfusión de hemoderivados	Operación que consiste en hacer pasar un líquido, en especial sangre, plasma, suero, etc., de un individuo donante a otro receptor.	La necesidad de realizar transfusión de sangre y/o hemoderivados	Cualitativo	Dicotómica	Si o no
Sangrado quirúrgico	El sangrado o hemorragia es la pérdida de sangre. Puede ocurrir dentro o fuera del cuerpo.	Cantidad de sangre perdida durante el acto quirúrgico	Cuantitativa	Continua	mililitros
Sangrado primeras 24 horas post quirúrgicas	El sangrado o hemorragia es la pérdida de sangre. Puede ocurrir dentro o fuera del cuerpo.	Cantidad de sangre perdida durante las primeras 24 horas posterior a que se finaliza el acto quirúrgico.	Cuantitativa	Continua	mililitros

Variables relacionadas con el postoperatorio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Variable	
Complicaciones hemodinámicas	Lo que habitualmente conocemos como inestabilidad hemodinámica suele referirse a la presencia de signos clínicos sugestivos de hipoperfusión	Todas aquellas que se engloban al estado de shock, que es la expresión clínica de insuficiencia circulatoria que conlleva a una utilización inadecuada de oxígeno celular	Cualitativo	Dicotómica	Si o no
Complicaciones neurológicas	cualquier trastorno del cuerpo del sistema nervioso	Condición física que conlleva un trastorno a nivel de sistema nervioso, que previo a la cirugía no existía	Cualitativa	Dicotómica	Si o no
Hipertensión Pulmonar	Aumento de la presión en las arterias de los pulmones.	Se define hemodinámicamente como una Presión de Arteria Pulmonar Media mayor de 25 mm Hg (3.3 kPa) y una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg medidas por cateterismo cardiaco derecho con gasto cardiaco normal o bajo.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no
Choque cardiogenico	Enfermedad en la que el corazón repentinamente no puede bombear sangre suficiente para satisfacer las necesidades del organismo.	estado de hipoperfusión sistémica ocasionado por falla cardíaca: hipotensión persistente con presión arterial sistémica (PAS) menor a 80-90 mmHg o presión arterial media (PAM) reducida en 30	Cualitativa	Dicotómica	Si o no

		mmHg con respecto a la basal, reducción severa en el índice cardiaco menor a 1.8 L/min/m ² sin soporte o menor a 2.2 L/min/m ² en pacientes con soporte mecánico.			
Anafilaxis	Reacción alérgica grave en todo el cuerpo a un químico que se ha convertido en alérgeno.	síndrome clínico de potencial riesgo vital caracterizado por su rápida instauración y sus manifestaciones multisistémicas	Cualitativa	Dicotómica	Si o no
IRA post quirúrgica	Insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como consecuencia de ella, retención nitrogenada	Disfunción del sistema renal posterior a la cirugía.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no
Uso de apoyo mecánico ventilatorio primeras 24 horas post quirúrgicas	La ventilación mecánica es una estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.	Paciente que no cumple con parámetros de extubación, por lo cual es necesario el apoyo de una asistencia mecánica ventilatoria en las primeras 24 horas posterior a la intervención quirúrgica.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no
Mortalidad primeras 24 horas post quirúrgicas	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en	Porcentaje de pacientes que fallecen como consecuencia de una intervención quirúrgica por complicaciones	Cuantitativa	Nominal	porcentaje

	relación con el total de la población.	surgidas en el postoperatorio, en las primeras 24 horas.			
necesidad de re intervención quirúrgica en las primeras 24 horas post quirúrgicas	Es una práctica médica específica, realizada por un cirujano, que permite actuar sobre un órgano interno o externo, en las primeras 24 horas posteriores al primer acto quirúrgico.	Es la necesidad de volver a realizar un segundo acto quirúrgico en las primeras 24 horas del primero, secundario a complicaciones post operatorias.	Cualitativa	Dicotómica	Si o no