

Efectos de las heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en pacientes sometidos a revascularización coronaria.

Effects of unfractionated heparins on activated clotting time in patients undergoing coronary revascularization.

NESTOR RAUL RIOS PINZON¹, BRÍGIDA AGUERREVERE², ANÍBAL ARTEAGA NORIEGA³

1. CEDIMAT. Santo Domingo, Republica Dominicana.

2. Jefe de Departamento de Perfusión, CEDIMAT. Santo Domingo, República Dominicana.

3. Programa de Enfermería, Uniremington. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: Durante la cirugía de revascularización coronaria observamos un comportamiento diferente con respecto a los tiempos de coagulación activada en pacientes durante la derivación cardiopulmonar. Estos muestran valores disminuidos y mayor repetición de dosis de heparina. La administración de heparina no fraccionada es necesaria para alcanzar un valor óptimo en los tiempos de coagulación activada, que debe ser superior a 480 segundos, para poder iniciar la derivación cardiopulmonar y proceder con la cirugía.

Objetivo: Determinar los efectos de diferentes heparinas no fraccionadas sobre los valores de tiempos de coagulación activada en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con enfoque cuantitativo de las bases de datos del Departamento de Cirugía Cardíaca de Adultos del Centro Diagnóstico de Medicina Avanzada y Telemedicina. Se escogieron de forma aleatoria 90 pacientes en total, divididos en 3 grupos de 30 casos, en los cuales solo se usó una marca de heparina no fraccionada por grupo [Cristalia (Sao Paulo, Brasil); Leo (Pharma, Barcelona, España) y Sanderson (Santiago de Chile, Chile)], en toda la cirugía y se analizó su efectividad con el tiempo de coagulación activado e índice de sensibilidad a la heparina, además se analizaron las comorbilidades: Diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente y su relación con el tiempo de coagulación activada.

Resultados: La heparina Leo muestra mejores efectos en comparación a las otras heparinas no fraccionadas Sanderson y Cristalia, alcanzo valores óptimos de tiempo de coagulación activada superior a 480 segundos y requirió menos repeticiones de dosis de heparina.

Conclusiones: Los efectos de las heparinas no fraccionadas en los tiempos de coagulación activada durante la cirugía de revascularización coronaria pueden variar dependiendo de la marca comercial y la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus tratada con insulina. Las heparinas no fraccionadas mostraron mejores efectos, con en relación con los tiempos de coagulación activada en los pacientes con diabetes mellitus sin tratamiento con insulina.

Palabras clave: Heparina no fraccionada, tiempo de coagulación activada, cirugía de revascularización coronaria, índice de sensibilidad a la heparina.

SUMMARY

Introduction: During coronary bypass graft surgery we observed a different behavior with respect to activated coagulation times in patients undergoing cardiopulmonary bypass, showing decreased values and greater needs of heparin redose. The administration of unfractionated heparin is necessary to achieve an optimal value that must be greater than 480 seconds in order to start cardiopulmonary bypass and proceed with coronary bypass graft surgery.

Objective: To determine the different effects of unfractionated heparins on activated coagulation times in patients who underwent coronary bypass graft surgery.

Methods: A retrospective descriptive study was carried out with a quantitative approach from the databases of the Department of Adult Cardiac Surgery of the Diagnostic Center of Advanced Medicine and Telemedicine where 90 adult patients were randomly selected, and were divided into 3 groups assigning 30 patients. In each group, one of the three brands of sodium unfractionated heparins [Cristalia (Sao Paulo, Brasil); Leo (Pharma, Barcelona, España) y Sanderson (Santiago de Chile, Chile)], was considered, only one brand of heparin was used during the entire surgery in each case of each group and was analyzed with the activated coagulation times. The heparin sensitivity index and comorbidities were also analyzed: insulin and non-insulin dependent Diabetes Mellitus and its relationship with the activated coagulation times.

Results: Leo heparin shows better effects compared to the other unfractionated heparins Sanderson and Cristalia, it reached optimal activated coagulation times, greater than 480 seconds, and required fewer repetitions of heparin doses.

Conclusion: The effects of unfractionated heparins on activated coagulation times in coronary bypass graft surgery may vary according to brand name and comorbidities such as insulin treated diabetes mellitus. Showing better effects with unfractionated heparins in relation to activated coagulation times compared to patients with diabetes mellitus without insulin treatment.

Key words: Cardiac preconditioning, sevoflurane, extracorporeal circulation.

INTRODUCCIÓN

Durante la cirugía de revascularización coronaria (CRVC) se ha observado un comportamiento diferente con respecto a los tiempos de coagulación activada (TCA) en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar (BCP). La administración de la heparina no fraccionada es necesaria para alcanzar un valor óptimo en el TCA que debe ser igual o superior a 480 segundos para poder iniciar la circulación extracorpórea. Actualmente hay diferentes heparinas no fraccionadas en el mercado según el país, marca comercial y laboratorio. En República Dominicana se manejan tres marcas comerciales de heparinas: Cristalia (Sao Paulo, Brasil); Leo (Pharma, Barcelona, España) y Sanderson (Santiago de Chile, Chile), y hemos observado que en la CRVC pueden obtenerse valores diferentes de TCA con las diferentes marcas de heparinas, lo que conlleva a mayor administración de dosis de heparina previa y durante la derivación cardiopulmonar. Este trabajo pone en manifiesto el comportamiento de las diferentes marcas de heparinas no fraccionadas en la CRVC describiendo el efecto de cada una con respecto a los TCA y con cuales se administran mayores cantidades de dosis.

Heparina

Las características de la heparina, descrita como un glicosaminoglicano, es un polisacárido que reside casi exclusivamente en los mastocitos. Claramente, la heparina endógena no es significativa en el mantenimiento de la fluidez de la sangre circulante. Heparan —un glicosaminoglicano relacionado que tiene un contenido de azufre sustancialmente más bajo—, presente en las membranas de las células endoteliales, para atraer la antitrombina III circulante (ATIII) y potenciar la inhibición de la trombina. La anticoagulación fisiológica en la interfaz sangre-tejido no deriva de la heparina sino del heparan. La mayoría de las preparaciones de heparina se pueden describir como no fraccionadas, lo que significa que el compuesto de heparina aislado de los tejidos animales contiene moléculas de heparina de varias longitudes, con pesos moleculares que varían de 3 000 a más de 40 000 Da. La masa molecular media se aproxima a 15 000 Da. La distribución del peso molecular varía un poco con la fuente de tejido, la fuente animal y el método de purificación. Esta variabilidad tiene cierta relevancia clínica porque el espectro de acciones clínicas de la heparina, deriva en parte, de la distribución del

peso molecular de un compuesto de heparina. Como resultado, cada preparación comercial de heparina no fraccionada podría describirse mejor como una familia de medicamentos con acciones y potencia que pueden variar de un lote a otro.^{2,4,7}

Tiempo de coagulación activado

La heparina es el fármaco estándar para el tratamiento anticoagulante y se usa en muchas intervenciones quirúrgicas cardíacas para prevenir la coagulación de la sangre. El estado de anticoagulación se controla mediante varias pruebas de coagulación. El TCA sigue siendo el principal para monitorear la anticoagulación durante el BCP.

Heparinización de la derivación cardiopulmonar

La administración de heparina para BCP es exclusivamente intravenosa. Después de la inyección venosa central de un bolo de heparina, el inicio de la prolongación máxima de TCA en la arteria radial ocurre en 1 minuto.² El inicio de la acción de la heparina es mucho más rápido y la prolongación máxima de TCA probablemente ocurre en menos de 5 minutos. Las dosis utilizadas para la anticoagulación durante el BCP son muy grandes, sugeridas de 300 a 400 UI/kg variando la dosis en función de los TCA, que se vayan realizando para controlar los niveles de anticoagulación.²

Resistencia a la Heparina

Un fenómeno importante que se debe mencionar en la anticoagulación en el BCP, es la resistencia a la heparina durante la cirugía cardíaca. Esta se define como la incapacidad de una dosis adecuada de heparina, para aumentar el TCA al nivel deseado. Aunque generalmente se ha pensado que la deficiencia de antitrombina, es el mecanismo principal de la resistencia a la heparina, los motivos de dicha resistencia son complejos y multifactoriales. Debido a estas variables, no queda claro si la disminución de la capacidad de respuesta a la heparina, medida por el TCA, representa una anticoagulación inadecuada.

La resistencia a la heparina es un factor desfavorable documentado para pacientes sometidos a revascularización coronaria, se informa resistencia a la heparina en hasta el 22% de los pacientes con BCP.¹⁴ Hay diferentes propuestas

sobre cuáles son los valores para identificar resistencia a la heparina, Ranucci y col. propusieron el uso de un índice de sensibilidad a la heparina (ISH). Considerándose valores inferiores a 1,3, como indicadores de resistencia a la heparina. Existe un acuerdo general de que la resistencia a la heparina es más común en pacientes que reciben heparina no fraccionada preoperatoriamente; sin embargo, esto puede extenderse también a pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular.^{15,16}

MÉTODO

La población de estudio fueron todos los pacientes mayores 18 años operados de CRVC en el Centro de Diagnóstico de Medicina Avanzada y Telemedicina en el periodo de agosto del 2018 a noviembre del 2019 en Santo Domingo, República Dominicana. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución en el acta CEI-401.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con enfoque cuantitativo de la base de datos del Departamento de Cirugía Cardíaca donde se evaluaron los registros de perfusión para revisar las dosis de heparina no fraccionada.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, se escogieron de forma aleatoria 90 casos en total, divididos en 3 grupos de 30 casos, en los cuales solo se usó una marca de heparina no fraccionada (Grupo Cristalia, Grupo Leo y Grupo Sanderson) en toda la cirugía. Los datos fueron sometidos a análisis estadísticos, se sacaron porcentajes y promedios de las variables.

El TCA se midió con el uso de un instrumento de monitoreo de coagulación Hemochron 401 (Technidyne Corp., Edison, NJ, EE. UU.). El BCP se inició después de administrar 400 mg/kg de dosis inicial de heparina y la confirmación de un TCA satisfactorio mayor a 480 segundos. Durante el BCP, las mediciones de TCA se repitieron cada 30 minutos y se administraron 50–100 UI/Kg de heparina si el TCA disminuyó a menos de 480 segundos. Después de la terminación del BCP

Se identificaron datos demográficos y quirúrgicos en todos los pacientes. Los datos demográficos incluyeron: edad, sexo y antecedentes mórbidos que incluyen: diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, medicamentos como (doble antiagregación, heparina de bajo peso molecular, anticoagulación, insulina), y la marca de heparina usada en la cirugía.

Los tipos de heparina se compararon con respecto a los valores de TCA óptimos y a la repetición de dosis de heparina, así como sus datos demográficos con respecto a repetición de heparina.

La resistencia a la heparina se diagnosticó según 2 criterios diferentes:

1. TCA menor de 480 segundos después de 400 UI/kg (o más) de heparina (criterio estricto).
2. Índice de sensibilidad a la heparina (ISH) se calculó sobre la base de TCA después de la dosis de heparina inicial

TABLA 1: DISTRIBUCIÓN ETARIA DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA		
EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
41-50	12	16%
51-60	26	28%
61-70	32	34%
>71	20	22%
TOTAL	90	100%
SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	68	76%
Femenino	22	24%
TOTAL	90	100%
COMORBILIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HTA	37	41%
DM Tipo II	33	37%
Dislipidemia	20	22%
TOTAL	90	100%
M.P	FRECUENCIA	PORCENTAJE
DA	12	16%
Estatinas	26	28%
Insulina	32	34%
HBPM	20	22%
No tiene	12	16%
Estatinas	26	28%
TOTAL	90	100%

HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, MP: Medicación Previa, DA: Doble Antiagregación, HBPM: Heparina Bajo peso molecular.

administrada por el anestesiólogo aplicando la fórmula de "Ranucci": $ISH = (TCA \text{ después de heparina} - TCA \text{ basal}) / \text{dosis de heparina inicial (400 UI/kg)}$. El valor de 1,3 se consideró un punto de corte adecuado para diagnosticar la resistencia a la heparina para la dosis de carga inicial de 400 UI/kg, por lo que los pacientes con valores de ISH inferiores a 1,3 se consideraron resistentes a la heparina.

DISCUSIÓN

Caracterización socio-demográfica de la población estudiada de la respuesta a la heparina no fraccionada.

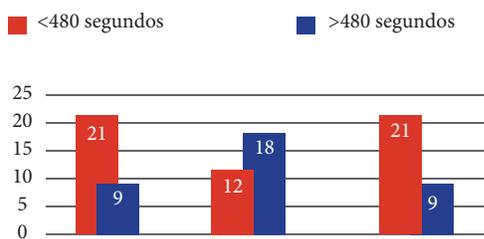
La edad con mayor porcentaje fueron de 61 a 70 años con un 34%. El predominio en el sexo fue masculino con el 76%. En la distribución de las comorbilidades a la más frecuente fue la hipertensión arterial con un porcentaje del 41%, el 37% fue diabetes mellitus tipo II y con un 22% la dislipidemia. Tabla 1.

Por último, la medicación previa a la CRVC que podrían afectar los valores de TCA. El de mayor uso fue la doble antiagregación con un 31%, un 22% las estatinas, un 20% la insulina, 15% la heparina de bajo peso molecular y solo el 12% no tenían medicación previa.

Tiempo de coagulación activado en la cirugía de revascularización coronaria con las diferentes heparinas no fraccionadas.

Se demuestra una diferencia entre el alcance de valores óptimos de TCA con las heparinas no fraccionadas basándonos en la heparina por anestesia y que el TCA alcanzara valores iguales o superiores a 480 segundos. Gráfico 1. Los pacientes del Grupo Leo mostraron que en 18 pacientes se logró alcanzar o superar el valor de 480 segundos mientras que en 12 no se alcanzaron valores óptimos. A diferencia, del comportamiento en el Grupo Sanderson y Grupo Cristalia en el que solo 9 pacientes alcanzaron valores óptimos, iguales o superiores a 480 segundos de TCA y 21 pacientes no alcanzaron el valor.

Esto muestra la superioridad de los efectos de la heparina no fraccionada Leo en comparación a las otras heparinas.



	Cristalia	Leo	Sanderson
<480 segundos	21	12	21
>480 segundos	9	18	9

Gráfico 1: Distribución heparinas no fraccionadas con relación a valores óptimos de TCA de la población estudiada.

En la Tabla 2, se muestra la cantidad de repeticiones de las dosis de heparina en relación a las heparinas no fraccionadas. La heparina del Grupo Leo, no tuvo repetición de dosis en BCP, en 16 pacientes. En 7 pacientes se repitió 1 vez la dosis, en 4 pacientes se repitieron 2 veces la dosis, en 2 pacientes se tuvo que repetir 3 veces la dosis y en 1 paciente se repitió 4 veces la dosis de heparina. Los pacientes del Grupo Sanderson en 6 pacientes no se repitieron dosis de heparina, en 5 pacientes se repitió 1 dosis, en 13 pacientes se repitió 2 veces la dosis, en 5 pacientes se repitió 3 veces la dosis y en 1 paciente repitió 4 veces la dosis de heparina.

Los pacientes del Grupo Cristalia en 5 pacientes no se repitieron dosis de heparina, en 9 pacientes se repitió 1 vez la dosis, en 8 pacientes se repitió 2 veces la dosis y en 8 pacientes se repitió 3 veces la dosis de heparina. Los pacientes del Grupo Leo mostraron fueron los que con mayor frecuencia no repitieron dosis de heparina. Esto concuerda con el análisis del gráfico anterior en donde la heparina no fraccionada Leo, alcanzó los objetivos esperados

TABLA 2: REPETICIÓN DE HEPARINA EN CEC NO FRACCIONADA Y REPETICIÓN DE DOSIS DE HEPARINA

Tipo de Heparina	0	1	2	3	4	Total
Cristal	5	9	8	8	0	30
Leo	16	7	4	2	1	30
Sanderson	6	5	13	5	1	30
TOTAL	27	21	25	15	2	90

ÍNDICE DE SENSIBILIDAD A LA HEPARINA.

En el Gráfico 2. Se muestra, con la fórmula presentada por Ranucci, los valores de referencia para evidenciar resistencia a la heparina, en el caso de que sean menores <1,3 o si son mayores >1,3, la no existencia de esta. En los pacientes del Grupo Leo, 18 pacientes tuvieron valores >1,3 lo que significa que no presentaron resistencia a la heparina y un grupo de 12 pacientes, con valores <1,3; que sí presentaron. En los pacientes del Grupo Sanderson, 9 pacientes presentaron valores >1,3 definidos como los que no presentaron resistencia a la heparina y 21 pacientes con valores <1,3 que sí presentaron. En los pacientes del Grupo Cristalia, 7 pacientes con valores >1,3 no presentaron resistencia a la heparina y 23 pacientes con valores <1,3 sí presentaron. Finalmente los pacientes del Grupo Leo tuvieron el mayor número de pacientes que no presento resistencia a la heparina a diferencia de los Grupos Sanderson y Cristalia, que exhibieron un mayor número de casos con valores de ISH inferior a 1,3.

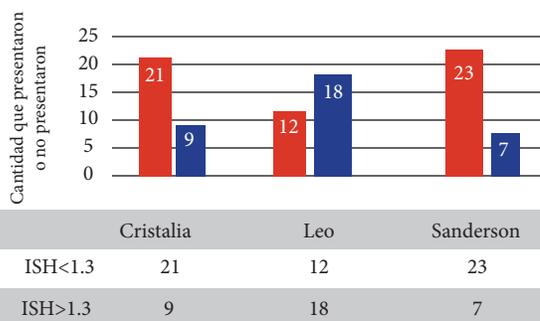


Gráfico 2: Muestra la distribución de las heparinas no fraccionadas con relación a la escala de resistencia a la heparina.

El promedio del ISH en los casos que presentaron y que no presentaron resistencia a la heparina se muestra en el Gráfico 3. En los pacientes del Grupo Leo que no presentaron resistencia a la heparina el promedio de ISH fue de 1,6 en comparación a los que si presentaron resistencia, con promedio de ISH de 1,3. En los pacientes del Grupo Sanderson que no tuvieron resistencia a la heparina el promedio de ISH fue de 1,3, en comparación a los que si presentaron, promedio de ISH de 1,2. Por último, en los pacientes del Grupo Cristalia el promedio de ISH fue de 1,3 para los que no presentaron resistencia a la heparina en comparación a los que si presentaron con promedio de ISH de 1,1. El Grupo Leo fue el grupo con mayor promedio ISH para los que no presentaron resistencia a la heparina y el grupo de

estos pacientes que si presento resistencia a la heparina mostro un promedio igual al valor al de referencia. Los otros grupos de heparinas que no presentaron resistencia a la heparina mostraron promedios iguales al valor de referencia, pero las que si presentaron resistencia a la heparina tuvieron valores promedios menores al referenciado.

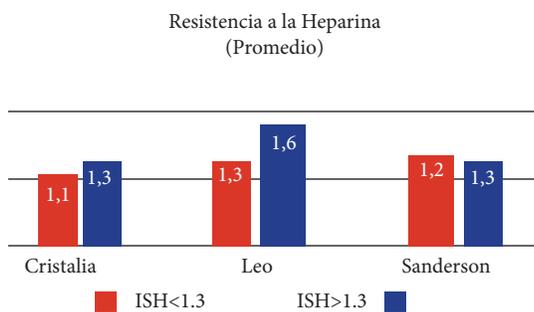


Gráfico 3: Muestra la distribución de las heparinas no fraccionadas con relación a la escala promediada de ISH.

Heparina no fraccionada y el tiempo de coagulación activado en pacientes con diabetes mellitus tipo II con tratamiento o sin tratamiento de insulina.

Procesando los resultados de TCA y la repetición de dosis de heparina, se visualizó un comportamiento inusual en los pacientes diabéticos con tratamiento de insulina por lo que se realizó una tabla para comparar estas variables.

En la Tabla 3, se realiza una comparación de los valores de TCA y la repetición de dosis de heparina entre los pacientes con diabetes mellitus tipo II, con tratamiento y sin tratamiento de insulina. Se presentaron dos grupos, Grupo A y Grupo B, donde el grupo A son los pacientes tratados con insulina y el grupo B son los pacientes que no tratados con insulina, los dos grupos se evaluaron con cada heparina no fraccionada y se realizaron promedios TCA y el promedio de repetición de dosis de heparina.

Para la heparina Leo, en el Grupo A, los promedios de TCA fueron de 548 segundos y en la repetición de dosis de heparina presento promedio de 1,2. En el Grupo B los promedios de TCA fueron de 490 segundos y la repetición de dosis de

heparina presento promedio de 1,8. En el caso de la heparina Sanderson para en el Grupo A, los promedios de TCA fueron de 476 segundos y la repetición de dosis presento promedio de 2. En el Grupo B los promedios de TCA fueron de 465 segundos y la repetición de dosis presento promedio de 1,3.

La heparina Cristalia en el Grupo A tuvo promedios de TCA de 509 segundos y para la repetición de dosis el promedio fue de 1,3. En el Grupo B los promedios de TCA fueron de 523 segundos y la repetición de dosis tuvo un promedio de 1,8.

Esta comparación de variables demuestra que las heparinas no fraccionadas presentan mejores efectos con los pacientes diabéticos con tratamiento de insulina en relación a los valores de TCA y menor repetición de dosis de heparina en comparación con los pacientes diabéticos que no tienen tratamiento con insulina. Futuros estudios son necesarios para analizar este comportamiento durante el BCP.

Tabla 3: Tiempo de coagulación activado y repetición de heparina no fraccionada en pacientes con y sin insulina

TIPOS DE HEPARINA	GRUPO A con insulina Promedio de TCA	GRUPO A Promedio repetición de dosis de heparina	GRUPO B No Insulina Promedio de TCA	GRUPO B Promedio repetición de dosis de heparina
Cristal	509'	1,3	523'	1,8
Leo	548'	1,2	409'	1,8
Sanderson	476'	2	465'	1,3
TOTAL	511'	1,5	492	1,63

CONCLUSIÓN

1. Los efectos de las heparinas no fraccionadas en los TCA en cirugía de revascularización coronaria pueden variar dependiendo de la marca comercial de la heparina.
2. La heparina no fraccionada de marca comercial Leo mostro superioridad en su efecto manteniendo valores óptimos iguales o superiores a 480 segundos en los TCA y menor repetición de dosis de heparina durante el BCP, en comparación a las heparinas no fraccionadas de marcas comerciales Sanderson y Cristalia.

3. La heparina de marca comercial Leo presento el mayor número de casos de pacientes que no tuvieron resistencia a la heparina, según el ISH.

4. Los pacientes sometidos a revascularización coronaria con diabetes mellitus tipo II, en tratamiento de insulina, presentaron mejores resultados en los TCA y menor repetición de dosis de heparina que, los pacientes con diabetes mellitus tipo II, sin tratamiento de insulina.

Futuros estudios son necesarios para analizar este hallazgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finley A, Greenberg C. Heparin sensitivity and resistance: Management during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*. 2013;116(6):1210-22.
2. Gravlee GP, Davis RF, Hammon JW, Kussman BD, Abrams D, Adachi I, et al. *Cardiopulmonary Bypass and mechanical Support: Principles and practice*, 4th ed. Philadelphia: Wolters-Kuwler; 2015. Kindle version.
3. Lalama J, Lewis PM, Gore J, Tran MT, Donovan J. How one academic medical center has managed potency changes with unfractionated heparin. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(1):91-5.
4. Arsenaault KA, Paikin JS, Hirsh J, Dale B, Whitlock RP, Teoh K, et al. Subtle differences in commercial heparins can have serious consequences for cardiopulmonary bypass patients: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(4):944-50.
5. Knapik P, Cieśla D, Przybylski R, Knapik T. The influence of heparin resistance on postoperative complications in patients undergoing coronary surgery. *Med Sci Monit*. 2012;18(2):CR105.
6. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Heparina Leo, Ficha técnica. Barcelona; 2010.
7. Archambault FJ, Morris S. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, 3rd ed. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1930-1
8. Laboratorio Sanderson. Heparina Sodica Sanderson, Ficha Técnica. Santiago; 2015.
9. Módolo JC. heparina sódica Cristália, Ficha Técnica. Sao Pablo; 2014.
10. Baker RA, Bronson SL, Dickinson TA, Fitzgerald DC, Likosky DS, Mellas NB, et al. Report from AmSECT's International Consortium for Evidence-Based Perfusion: American Society of Extracorporeal Technology Standards and Guidelines for Perfusion Practice: 2013. *J Extra Corpor Technol*. 2013;45(3):156-66.
11. Hosmane S, Birla R, Marchbank A. Current practice of antiplatelet and anticoagulation management in post-cardiac surgery patients: A national audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Apr;14(4):474-5.
12. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines — Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2018 Feb 1;105(2):650-62.
13. Jia Z, Tian G, Ren Y, Sun Z, Lu W, Hou X. Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *J Transl Med*. 2015 Feb 1;13:45.
14. Kawatsu S, Sasaki K, Sakatsume K, Takahara S, Hosoyama K, Masaki N, et al. Predictors of Heparin Resistance Before Cardiovascular Operations in Adults. *Ann Thorac Surg*. 2018 May 1;105(5):1316-21.
15. Ranucci M, Isgrò G, Cazzaniga A, Ditta A, Boncilli A, Cotza M, et al. Different patterns of heparin resistance: Therapeutic implications. *Perfusion*. 2002;17(3):199-204.
16. Ranucci M, Ditta A, Boncilli A, Cotza M, Carboni G, Brozzi S, et al. Determinants of antithrombin consumption in cardiac operations requiring cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2004;19(1):47-52.
17. Anderson DA, Holt DW. Has the new USP assay for heparin affected dosage for patients undergoing cardiopulmonary bypass? *J Extra Corpor Technol*. 2013;45(2):112-5.
18. Haselbach S, Maurer J, Vogel V, Harder S, Weber CF, Baykut D, et al. A novel method for the direct determination of heparin concentration during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(10):2037-43.
19. Lee JM, Park EY, Kim KM, Won JC, Jung TK, Lee SK. Comparison of activated clotting times measured using the Hemochron Jr. Signature and Medtronic ACT Plus during cardiopulmonary bypass with acute normovolemic haemodilution. *J Int Med Res*. 2018 Feb 1;46(2):873-82.
20. Maslow A, Chambers A, Cheves T, Sweeney J. Assessment of Heparin Anticoagulation Measured Using i-STAT and Hemochron Activated Clotting Time. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Aug 1;32(4):1603-8.
21. Thompson TZ, Kunak RL, Savage NM, Agarwal S, Chazelle J, Singh G. Intraoperative Monitoring of Heparin: Comparison of Activated Coagulation Time and Whole Blood Heparin Measurements by Different Point-of-Care Devices with Heparin Concentration by Laboratory-Performed Plasma Anti-Xa Assay. *Lab Med*. 2019 Oct 10;50(4):348-56.

Fecha de recepción: 11/05/2020

Fecha de aceptación: 26/05/2020