

# Estado actual de la heparinización y monitoreo de la anticoagulación durante circulación extracorpórea en pacientes adultos: tendencias en latinoamérica.

*Current status of heparinization and monitoring of anticoagulation during extracorporeal circulation in adult patients: trends in latin america.*

RIVERA JIMÉNEZ KARINA EDITH<sup>1</sup>, BARRERAS SOTO BRENDA GABRIELA<sup>2</sup>, SUAREZ RIVERO ALEXEI<sup>3</sup>, RODRÍGUEZ ACOSTA GAMALIEL<sup>4</sup>, PIÑANGO PINTO MARIANA<sup>5</sup>, ZEA RODRÍGUEZ JUAN CARLOS<sup>6</sup>, RAMÍREZ VELOZ YAJAIRA ELISA<sup>7</sup>, AGUERREVERE BRANGER BRÍGIDA<sup>8</sup>.

1. Instituto Nacional Cardiovascular. INCOR. Lima. Perú

2. Hospital ISSSTECALI, B.C. México

3. Cardiocentro Manta. Manta. Ecuador

4. Mayagüez Medical Center. Mayagüez. Puerto Rico.

5. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito. Ecuador

6. Medtronic. Colombia.

7. Escuela Latinoamericana de Perfusión. Santo Domingo. República Dominicana

8. CEDIMAT Centro Cardiovascular Santo Domingo. República Dominicana

## RESUMEN

**Introducción:** El desarrollo de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea no hubiera sido posible sin el descubrimiento de la heparina, el anticoagulante de elección para el inicio y mantenimiento de la circulación extracorpórea, por su eficacia y fácil reversión. Sin embargo, una cantidad de factores hacen que el efecto anticoagulante sea diferente entre los pacientes.

**Objetivos:** Determinar las tendencias y discrepancias en el manejo y monitoreo de la heparinización utilizadas por los perfusionistas latinoamericanos en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo prospectivo mediante la aplicación de una encuesta de 13 preguntas. Los datos fueron expresados en porcentajes e intervalos de confianza. Se consideró tendencia las respuestas que superaron el 51% y las respuestas restantes discrepancia.

**Resultados:** De los 269 encuestados se encontró que: el 54,1% administra 300 UI/kg de heparina sistémica. El 66,2% agrega 5 000 UI de heparina al cebado. El 68,1% utiliza la misma dosis de heparina en pacientes obesos. El 57,1% agrega de 5 000 a 10 000 UI de heparina cuando el TCA no alcanza un umbral seguro. El 99,6% administra la heparina por bolos. Si se sospecha resistencia a la heparina el 82,7% administra plasma fresco congelado. El 53,2% revierte la heparina en relación 1:1 con la protamina.

**Conclusión:** En Latinoamérica existen estrategias variadas de heparinización y monitorización de la anticoagulación, se evidenció una tendencia más homogénea en cuanto a las estrategias de heparinización respecto a la monitorización de la anticoagulación durante la CEC.

**Palabras clave:** Circulación Extracorpórea, Anticoagulación, Tiempo de Coagulación Activado, Heparina, Perfusión en Latinoamérica, ALAP

## RESUMEN

**Introduction:** The development of cardiac surgery with extracorporeal circulation would not have been possible without the discovery of heparin. This is the anticoagulant of choice for the initiation and maintenance of extracorporeal circulation due to its efficacy and easy reversal. However, several factors cause the anticoagulant effect to be different between patients.

**Objectives:** To determine trends and discrepancies in the management and monitoring of heparinization used by Latin American perfusionists in adult patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation.

**Methods:** A prospective descriptive study was carried out by applying a 13-question survey. Data were expressed in percentages and confidence intervals. trend considering the answers that exceeded 51% and the rest were valued as discrepancies.

**Results:** Of the 269 respondents, it was found that: 54.1% administered 300 IU/kg of systemic heparin. 66.2% add 5 000 IU of heparin to the prime. 68.1% use the same dose of heparin in obese patients. 57.1% add 5 000 to 10 000 IU of heparin when the ACT does not reach a safe threshold. 99.6% administered bolus heparin. If heparin resistance is suspected, 82.7% administer fresh frozen plasma. 53.2% reversed heparin in a 1:1 ratio with protamine.

**Conclusion:** In Latin America, there are varied heparinization and anticoagulation monitoring strategies, showing a more homogeneous trend in terms of heparinization strategies compared to anticoagulation monitoring during ECC.

**Keywords:** Extracorporeal Circulation, Anticoagulation, Activated Coagulation Time, Heparin,

## INTRODUCCIÓN

La Circulación Extracorpórea (CEC), uno de los más grandes avances en el campo de la cirugía cardíaca, no está libre de dificultades y retos. El contacto de la sangre con el circuito, la aspiración de la sangre del campo quirúrgico al reservorio venoso, el daño físico de los componentes sanguíneos, el flujo lineal, la hemodilución, la hipotermia y muchas otras alteraciones de la fisiología sanguínea asociadas a la CEC, pueden inducir activación leucocitaria, liberación de mediadores de la inflamación, formación de radicales libres, activación del sistema de complemento, liberación de calicreína, activación plaquetaria y estimulación de la cascada de la coagulación y la fibrinolítica. Por ello, uno de los factores más importantes para el éxito de la CEC es conseguir una anticoagulación adecuada.<sup>1</sup>

La Heparina, descubierta en el año 1916, por McLean, quien aisló un anticoagulante soluble en la grasa del tejido hepático canino. En 1918, Howell la llamó heparina, sobre la base de la palabra griega para el hígado, "hepar". El primer producto de heparina fue fabricado y liberado para su uso intravenoso por la compañía sueca Vitrum AB en 1936. Desde la primera cirugía del Dr. Gibbon, se mantiene vigente su uso debido, entre otros

factores, a: su bajo costo económico, acción rápida, vida media corta, es eficaz y de fácil control analítico y la disponibilidad de un agente de reversión inmediata, probablemente tienen mucho que ver en su uso extendido a nivel mundial.<sup>2-4</sup>

La Heparina clásica o no fraccionada (HNF), es una mezcla heterogénea de 5 a 35 polisacáridos con secuencias que contienen glucosamina y ácido glucurónico o idurónico sulfatado cuyos pesos moleculares oscilan entre 5 000 y 30 000 Da (media 15 000 Da). Es un compuesto natural aislado del intestino bovino o porcino. Su principal mecanismo de acción está mediado indirectamente, al catalizar el efecto anticoagulante de la antitrombina (AT), inactivando los factores coagulantes IXa, Xa, XIa y XIIa, y la trombina (factor IIa), con lo que evita la conversión de fibrinógeno a fibrina. Al inhibir la activación del factor XIII, también evita que se formen coágulos estables de fibrina. La longitud de la cadena de heparina debe contener un mínimo de 18 sacáridos para formar un complejo ternario de heparina/AT/trombina y actuar como una plantilla sobre la que

pueden interactuar tanto la AT como la trombina. Cuando se forma este complejo, la inhibición de la trombina en fase líquida se acelera 4 000 veces. Alternativamente, la inhibición del factor Xa por AT puede ocurrir en longitudes de cadena más pequeñas y solo requiere que la heparina tenga la secuencia idónea de pentasacáridos. La aceleración de la inhibición del factor X es de 1 200 veces.<sup>5</sup>

La farmacocinética de la heparina es compleja y variable incluso antes de considerar los efectos de la hemodilución, la hipotermia, la CEC y la disfunción orgánica durante la cirugía cardíaca. Después de la administración intravenosa (IV), la heparina se une inmediatamente a varias proteínas plasmáticas, macrófagos y células endoteliales. La depuración de la heparina se realiza en dos fases. La fase de saturación rápida consiste en la internalización y el metabolismo de la heparina tanto en las células endoteliales como en los macrófagos. El aclaramiento subsiguiente es más lento y ocurre en gran parte por eliminación renal. Debido a este perfil farmacocinético, las dosis más altas dan como resultado un aumento tanto en la intensidad como en la duración del efecto anticoagulante. La vida media biológica de la heparina aumenta de 30 minutos, con un bolo IV de 25 UI/kg, a 60 minutos con un bolo IV de 100 UI/kg y a 150 minutos con un bolo IV de 400 UI/kg. La vida media de eliminación de la heparina de bajo peso molecular es de 3 a 6 horas.<sup>6</sup>

El Tiempo de Coagulación Activado (TCA) desarrollado por Hattersley en 1966 y el Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT) por Blakely en 1968 marcaron el inicio de la investigación en el campo de la anticoagulación en CEC. En 1975, Bull y su equipo detectaron la amplia variabilidad de la respuesta de la heparina a los diferentes protocolos de dosificación de heparina y propusieron el siguiente: TCA basal, bolo inicial de 200 UI/kg y nuevo TCA a los 5 minutos. De estos datos se obtiene una curva dosis-respuesta individual con la cantidad de heparina en el eje x y los resultados de TCA en el eje y. Esto permite extrapolar valores sucesivos de TCA y estimar las necesidades de heparina del paciente, así como la determinación de la protamina para revertir la misma. Además, recomendaron el valor del TCA en torno a 480 s.<sup>7</sup>

Desde el estudio de Bull, hasta la actualidad el TCA sigue siendo el estándar para el monitoreo de la anticoagulación durante la CEC, en virtud de su simplicidad, seguridad, costo y efectividad relativa. Sin embargo, durante la CEC, el TCA puede prolongarse significativamente por la hemodilución

y la hipotermia. Los estudios también han encontrado que el nivel de TCA no refleja con precisión los niveles plasmáticos de heparina circulante, en comparación con los ensayos sensibles para la concentración de heparina en plasma.<sup>7</sup>

El efecto de la heparina puede variar, dependiendo de la cantidad de AT, de la unión a las proteínas plasmáticas y macrófagos y de la fijación a las células endoteliales. Otros aspectos como el volumen sanguíneo, los estados sépticos, determinadas patologías asociadas con la coagulación, la administración de determinados fármacos como: Acenocumarol, o antiagregantes plaquetarios; la edad, el género, la superficie corporal, la temperatura e incluso la marca comercial del fármaco pueden influir, a su vez, en la respuesta a la heparina. Por todo esto no podemos establecer una relación lineal entre la heparina administrada, el nivel de heparina circulante y el grado de anticoagulación conseguido. Además, la CEC aporta características que también pueden alterar dicha respuesta como son la hemodilución, la hipotermia y los recubrimientos biocompatibles.<sup>2,8</sup>

Conseguir la anticoagulación adecuada se vuelve un reto cuando la respuesta a la heparina sistémica no es la que esperamos. Aunque la deficiencia de Antitrombina puede ser la causa principal de la resistencia a la heparina, el mecanismo es complejo y multifactorial.<sup>1</sup> Para estos casos la siguiente fórmula nos permite calcular el índice de sensibilidad a la heparina (ISH).

Considerándose valores inferiores a 1,3 como indicador de resistencia a la heparina.<sup>8</sup> Adicionalmente existen diferentes modelos y marcas de equipos para realizar esta prueba, los resultados obtenidos con dispositivos de diversos fabricantes también son diferentes, y las instituciones pueden diferir entre sí, en cuanto a su práctica en función de su propia experiencia con un dispositivo determinado. El TCA refleja el estado global de la hemostasia de un paciente por lo cual la actividad de TCA y anti-Xa no se correlaciona bien en la CEC.<sup>8,9</sup>

Un pequeño estudio realizado en el Hospital Barts Health NHS Trust Londres, Reino Unido, reportó que, después de haber realizado pruebas en todas sus máquinas de TCA para garantizar un grado aceptable de precisión entre los instrumentos, se recolectaron muestras de 31 pacientes al inicio y a los 3 minutos después de la administración de un bolo de heparina. El TCA se midió en el quirófano y otra muestra (de la misma extracción de sangre), se envió al laboratorio para medir la actividad anti-

Xa, encontrándose que no hubo correlación entre TCA y la actividad anti-Xa. A pesar de los valores aceptables de TCA en CEC. Esto fue sorprendente ya que esta muestra se tomó antes de la entrada en CEC y, por lo tanto, no debería haber estado sujeta a los factores de confusión habituales de hemodilución e hipotermia.<sup>9</sup>

Debemos considerar los eventos relacionados a la producción de la heparina: en 1990, la llamada “enfermedad de las vacas locas” tuvo como consecuencia que la heparina cambiara de ser de origen bovino a origen porcino, teniendo como resultado un cambio en la actividad anticoagulante. En el 2007 y 2008 ocurrió una crisis internacional de contaminación de la heparina de origen porcino fabricada en China, considerando la reintroducción de la heparina de origen bovino. Como consecuencia la Food and Drug Administration (FDA) a partir del 2009, recomienda utilizar como fuente el intestino bovino y hacer ajustes en las dosis de heparina teniendo en cuenta la disminución en la función del fármaco aproximadamente en un 10%.<sup>12</sup> Las dosis que se utilizan varían de 300 a 400 UI/kg para conseguir un TCA mayor de 480 s. Sin embargo, no existe en la literatura un consenso en cuanto a qué dosis de heparina es más eficaz y segura durante la CEC, tanto en la inducción (dosis sistémica), como en el cebado del circuito y las dosis subsecuentes para mantener una anticoagulación ideal en términos de minimización de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. Hay pacientes que requieren dosis iniciales mayores a las descritas para inactivar a la trombina en un grado suficiente. Un ejemplo de esto lo constituyen aquellos pacientes que han recibido infusiones intravenosas de heparina previo al procedimiento, en los cuales en forma rutinaria se administra una dosis inicial de 400 UI/kg.<sup>3,8</sup>

En un estudio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC se comparó la eficacia y seguridad de la heparina en dos grupos, a uno se le administró 200 UI/kg y al otro 300 UI/kg, comparando los resultados en cuanto a sangrado postquirúrgico, necesidad de transfusiones, diferencias postquirúrgicas en el recuento de plaquetas, etc., los autores concluyeron que la utilización de una dosis superior a 300 UI/kg de heparina en comparación con una dosis inferior a 200 UI/kg no aporta beneficios en cuanto a una mejor protección del sistema de coagulación, ni implica diferencias en el sangrado postquirúrgico, ni utilización de productos sanguíneos, etc.<sup>3</sup>

Una encuesta realizada a 2 972 miembros de la Sociedad Americana de Anestesiólogos Cardiovasculares refiere 550

respuestas analizadas con los siguientes resultados: el 74,9% de los encuestados utilizó un enfoque empírico basado en el peso para determinar el bolo de heparina antes de la CEC. Las dosis utilizadas fueron de 300-400 UI/kg. La dosis máxima de heparina que los encuestados administraron antes de iniciar una terapia adicional para lograr un tiempo de coagulación activado objetivo llegó hasta 660 UI/kg. La mayoría de los encuestados también añadió heparina al circuito de CEC. Un valor de TCA de 400 o 480 s fue usado por el 70,7%. Con respecto a la resistencia a la heparina, alrededor de la mitad de los encuestados sintieron que esta se presentó en el 1% al 10% de los casos de CEC que realizaron. Se administró concentrado de antitrombina en el 54,2%; en comparación con plasma fresco congelado como tratamiento de primera línea.<sup>11</sup>

Otro estudio tuvo como objetivo comparar el impacto sobre la variabilidad en la anticoagulación de la administración continua de heparina contra la administración en bolos, usando los valores del TCA durante la CEC. La administración de heparina durante la CEC se hizo de dos maneras; uno con la técnica estándar donde se añade la misma a demanda (bolo) y otro mediante la perfusión continua a través de una bomba (infusión). Como resultado obtuvieron que la administración de heparina durante la CEC, con infusión continua, permite un mejor control de la anticoagulación, por lo que existió una menor variabilidad en las determinaciones de TCA y permanecieron más valores dentro de los rangos óptimos de forma significativa.<sup>2</sup>

Después de haber revisado la literatura disponible, hemos observado que no existe una estandarización en cuanto a las dosis de heparina que se utilizan durante la CEC en cirugía cardíaca; además, existen pocos estudios sobre el tema, tanto a nivel mundial como en Latinoamérica, por lo que surge la siguiente interrogante ¿Cómo es el manejo y el monitoreo de la heparinización utilizadas por los perfusionistas de Latinoamérica para pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos con circulación extracorpórea?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Conocer el estado actual del manejo y el monitoreo de la heparinización utilizadas por los perfusionistas

de Latinoamérica para pacientes adultos sometidos a procedimientos quirúrgicos con circulación extracorpórea y evaluar las tendencias latinoamericanas.

### **Objetivos específicos:**

1. Identificar la dosis de heparina sistémica y en el cebado previo a la entrada de la CEC utilizada en los pacientes adultos intervenidos de cirugía cardiaca en Latinoamérica.
2. Conocer el rango del Tiempo de Coagulación Activado considerado por los perfusionistas como óptimo para ingreso a la CEC en los pacientes adultos intervenidos de cirugía cardiaca en Latinoamérica.
3. Determinar las intervenciones realizadas por los perfusionistas Latinoamericanos cuando el valor de Tiempo de Coagulación Activada está por debajo del nivel óptimo esperado en diferentes posibles escenarios durante la CEC en adultos intervenidos de cirugía cardiaca.
4. Conocer las técnicas de administración de heparina que se utilizan durante la CEC en los adultos intervenidos de cirugía cardiaca en Latinoamérica.
5. Identificar las estrategias utilizadas para la heparinización de pacientes obesos intervenidos quirúrgicamente con CEC en Latinoamérica.
6. Estratificar por región latinoamericana el alcance y la capacidad de respuesta de la población de perfusionistas en base a su disposición para brindar información a través de este método de recolección de datos.

### **MÉTODO**

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo mediante la aplicación de una encuesta conformada por 12 preguntas enfocadas en conocer las estrategias de anticoagulación utilizadas por los perfusionistas de Latinoamérica en su desempeño diario ante las diferentes situaciones (Anexo 1). La misma fue posteriormente validada por la Asociación Latinoamericana de Perfusion (ALAP).

Luego de la validación de las preguntas, se creó la encuesta en la plataforma QuestionPro, <https://www.questionpro.com> se

procedió a enviar el enlace a la misma, a través, de las diferentes plataformas de redes sociales a cada uno de los grupos de gremios de perfusionistas de cada país de América Latina. La encuesta permaneció abierta por un periodo de 3 semanas (Enero-Febrero 2022).

Para definir los valores de corte mínimos seguros de anticoagulación durante la CEC, se tomaron los valores de referencias descrito en las directrices sobre el manejo de la sangre del paciente para cirugía cardiaca en adulto, donde se plantea una Recomendación Clase IIa con Nivel de Evidencia C para un TCA de 480 s. También se identificó que pueden existir variaciones de estos valores según las circunstancias como, por ejemplo: la hemodilución, la hipotermia y el equipo utilizado para la determinación de este valor; por lo que se identificó una Recomendación Clase IIa con Nivel de Evidencia C para valores de TCA de 400 s, como límite inferior de TCA para mantener “una CEC sin coagulación”.<sup>13</sup>

Se incluyeron los datos obtenidos de todas encuestas que fueron respondidas completamente, sin la omisión de ninguna pregunta. Se excluyeron de este estudio las respuestas de la encuesta realizadas por perfusionistas que no pertenecen a los países de Latinoamérica, así como aquellas que se recibieron incompletas o con más de una opción marcada por cada respuesta.

El instrumento para obtención de las respuestas fue enviado a un estimado de 700 miembros perfusionistas pertenecientes a la Asociación Latinoamericana de Perfusion. Para la distribución se emplearon los correos electrónicos registrados en la base de datos de ALAP y haciendo circular el enlace digital a la encuesta, a través de las diferentes plataformas de redes sociales.

No se ofrecieron incentivos de ningún tipo a los perfusionistas que participaron en la encuesta aplicada.

### **Procesamiento estadístico:**

Para determinar el tamaño muestral se calculó el intervalo de confianza (IC) de 95% y una proporción de la muestra de 0,5, por lo que se obtuvo que serían necesarios 249 respondedores para alcanzar un margen global de error del 5%. Se utilizó estadística descriptiva, para ello los datos fueron recodificados en variables dicotómicas. Los resultados fueron expresados en porcentajes y se elaboraron tablas de frecuencia con proporciones y

diagramas de barras para resumir los datos y facilitar su mejor comprensión. Se utilizó el IC para proporciones establecidas en 95%. Se consideró tendencia aquellos datos obtenidos con una proporción  $\geq 51\%$  y discrepancia  $\leq 50\%$  Todos los cálculos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 2.5 de IBM Corp, versión de 64 Bits.

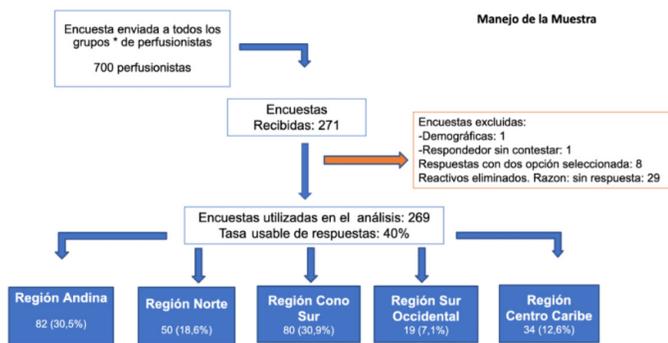
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Durante el período que permaneció la encuesta disponible se recolectaron un total de 271 respuestas, La tasa de respuesta fue del 40% (271 de 700) (Figura 1). Como se muestra en el siguiente diagrama se identificaron dos que fueron excluidas; una encuesta que fue contestada en España y otra que fue recibida con todas las respuestas en blanco; así que ambas se eliminaron del conjunto de datos. Por otro lado, se identificaron 8 encuestas con respuestas que tenían dos o más opciones contestadas (en lugar de una), estas respuestas dobles tampoco se consideraron para el análisis de los datos.

De esta manera obtuvimos un total de 269 respuestas válidas. Para determinar la existencia de tendencia o discrepancia en las estrategias de heparinización en Latinoamérica se consideró mediante un consenso entre los autores que se llamaría tendencia aquellos datos obtenidos con una proporción o porcentaje  $\geq 51\%$  y discrepancia  $\leq 50\%$ .

**TABLA 1. DATOS DEMOGRÁFICOS DE LOS PERFUSIONISTAS LATINOAMERICANOS QUE PARTICIPARON EN LA ENCUESTA**

Región ALAP	n (%)
<b>Región Andina</b>	82 (30,48)
Venezuela	14 (5,20)
Colombia	29 (10,78)
Perú	25 (9,29)
Ecuador	10 (3,71)
Bolivia	4 (1,48)
<b>Región Norte</b>	50 (18,58)
México	50 (18,58)
<b>Región Cono Sur</b>	83 (30,85)
Argentina	38 (14,12)
Uruguay	12 (4,46)
Paraguay	4 (1,48)
Chile	29 (10,78)
<b>Región Sur Occidental</b>	19 (7,06)
Brasil	19 (7,06)
<b>Región Centro Caribe</b>	34 (12,63)
Guatemala	3 (1,11)
Honduras	1 (0,37)
El Salvador	1 (0,37)
Nicaragua	1 (0,37)
Costa Rica	5 (1,85)
Panamá	6 (2,23)
República Dominicana	7 (2,60)
Cuba	3 (1,11)
Puerto Rico	4 (1,48)
Jamaica	2 (0,74)
Trinidad y Tobago	1 (0,37)



**Figura 1.** Diagrama que describe la distribución de las respuestas recibidas y las razones para no considerar ciertas respuestas en el análisis final.

Las respuestas provinieron de perfusionistas latinoamericanos distribuidos en las 5 regiones establecidas por la Asociación Latinoamericana de Perfusion. Del total de las encuestas respondidas por los perfusionistas de Latinoamérica, la Región Cono Sur obtuvo el porcentaje más alto de participantes con el 30,9% seguido por la Región Andina con el 30,5%, posteriormente la Región Norte con el 18,6%, la Región Centro Caribe con el 12,6% y finalmente la Región Sur Occidental con el 7,1%. (Tabla 1.). Aunque la región Andina obtuvo el porcentaje más alto en participación, cabe destacar que los países de mayor número de respondedores fueron México, Argentina, Colombia, Chile y Perú en ese orden. Brasil, aunque tiene un gran número de perfusionistas, no mostró mucha acogida a la encuesta por la limitación del idioma. La elección de las preguntas se realizó considerando dos grandes

temas como son el manejo de la heparina y el monitoreo de la anticoagulación durante procedimientos quirúrgicos con CEC en Latinoamérica, según el conocimiento de los autores, esta fue la primera encuesta Latinoamericana de este tipo, y los resultados se pueden comparar con algunas de las recomendaciones de las últimas guías internacionales de STS/SCA/AmSECT y EACTS / EACTA / EBCP.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los perfusionistas de América Latina tienen distintas formas de manejo y monitoreo de la anticoagulación de los pacientes sometidos a CEC tanto en las dosis de heparina que se administran al paciente y al circuito como los valores de TCA manejados durante los procedimientos como se puede observar en el resumen presentado en la Tabla 2.

TABLA 2. RESULTADOS DE LA ENCUESTA “ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DE LA HEPARINIZACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES ADULTOS SOMETIDOS A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: TENDENCIAS EN LATINOAMÉRICA”

Manejo de la heparina			Monitoreo de la anticoagulación		
	n (%)	95% IC		n (%)	95% IC
<b>Dosis sistémica de heparina antes de iniciar la CEC.</b>			<b>Rango de TCA que considera como óptimo para ingresar a CEC.</b>		
200 UI/kg	11 (4,1)	1,7 - 6,5	380 - 420 seg	51 (18,9)	14,1 - 23,5
300 UI/kg	144 (54,1)	48,1 - 60,1	420 - 460 seg	52 (19,3)	14,5 - 23,9
400 UI/kg	98 (36,6)	30,7 - 42,3	460 - 500 seg	136 (50,4)	44,3 - 56,3
Otro	14 (5,2)	2,5 - 7,9	Mayor de 500 seg	31 (11,5)	7,6 - 15,3
<b>Dosis de heparina utilizada en el cebado del circuito de CEC.</b>			<b>Dosis de heparina administrada al circuito de CEC si el TCA resulta por debajo del nivel óptimo.</b>		
5 000 UI	174 (66,2)	60,4 - 71,9	2 500 UI	37 (13,9)	9,7 - 18,1
10 000 UI	60 (22,8)	17,7 - 22,8	5 000 - 10 000 UI	152 (57,1)	50,9 - 62,9
15 000 UI	6 (2,3)	0,4 - 4,1	10 000 - 15 000 UI	3 (1,1)	0,1 - 2,4
100 U/kg	23 (8,7)	5,3 - 12,1	100 U/kg	73 (27,4)	22,1 - 32,9
<b>Método de administración de heparina utilizado durante la CEC.</b>			<b>No administra</b>		
Bolos	261 (99,6)	100 - 101	1 (0,4)	-0,3 - 1,1	
Infusión continua	1 (0,4)	-0,3 - 1,3	<b>Dosis de heparina administrada al circuito si el TCA resulta por debajo del nivel óptimo y está por finalizar la CEC.</b>		
<b>Dosis de heparina sistémica en pacientes obesos.</b>			2 500 UI	48 (17,9)	13,2 - 22,5
Misma fórmula para todos los pacientes	184 (68,1)	62,5 - 73,4	5 000 - 10 000 UI	0	
Cálculo por IMC	21 (7,8)	4,5 - 10,9	10 000 - 15 000 UI	20 (7,5)	4,3 - 10,6
Cálculo por peso magro	44 (16,3)	11,8 - 20,7	100 U/kg	122 (45,5)	39,5 - 51,5
Características del paciente / arresto circulatorio	21 (7,8)	4,5 - 10,9	<b>No administra</b>		
<b>Cantidad de marcas comerciales de heparina .</b>			<b>Sistema de medición de TCA.</b>		
1	128 (48,3)	42,2 - 54,3	ACT Plus	122 (45,4)	39,3 - 51,3
2	99 (37,4)	31,5 - 43,2	Hemochron	90 (33,5)	27,7 - 39,1
3	24 (9,1)	5,8 - 12,5	Hemochron Jr	18 (6,7)	3,6 - 9,7
Más de 3	14 (5,3)	2,5 - 7,9	Istad	15 (5,6)	2,8 - 8,3
<b>Relación heparina - protamina.</b>			Otro	24 (8,9)	5,4 - 12,3
0.8 : 1.0	55 (20,6)	17,8 - 28,0	<b>Métodos que utiliza para alcanzar niveles adecuados de TCA si sospecha de resistencia a la heparina.</b>		
1.0 : 1.0	141 (53,2)	45,0 - 57,0	Plasma Fresco congelado	220 (82,7)	78,1 - 87,2
1.0 : 1.2	36 (13,6)	9,4 - 17,6	Antitrombina III	13 (4,9)	2,2 - 7,4
1.0 : 1.5	33 (12,5)	8,4 - 16,3	Albúmina	12 (4,5)	2,0 - 7,0
			Hirudina	3 (1,1)	-0,1 - 2,4
			Otro	18 (6,8)	3,7 - 9,8
			<b>Lapso de tiempo entre heparinización sistémica y TCA</b>		
			3 min	135 (50)	42,2 - 57,4
			5 min	93 (34,4)	28,5 - 40,0
			7 min	5 (1,9)	0,0 - 2,9
			10 min	34 (12,6)	8,7 - 16,8
			Otro	3 (1,1)	-0,3 - 1,1

En relación con la dosis de heparina sistémica, de los perfusionistas encuestados el 54,1% (48,1-60,1) utiliza 300 UI/kg, mientras que el 36,6% (IC 30,7-42,3) utiliza 400 UI/kg, el 5,2% (IC 2,5-7,9) refiere utilizar 200 UI/kg y el 5,2% (IC 2,5 – 7,9) utiliza dosis diferente a estas (Gráfico 1). La guía de práctica clínica STS/SCA/AmSECT sobre anticoagulación reconoce el uso de la heparina según el peso del paciente como una recomendación Clase IIa, nivel de evidencia C, sin embargo, también reconoce que no existe un consenso claro sobre el cálculo exacto de esta dosis inicial, debido a la heterogeneidad de las propias formulaciones de heparina y la respuesta variable de cada paciente.

La farmacodinámica de la heparina depende en gran medida del nivel y la función de la ATIII en plasma, pacientes con hipercoagulabilidad preoperatoria o capacidad de respuesta ATIII reducida, pueden necesitar aumentar los niveles de heparina circulante para lograr un valor terapéutico de TCA antes de la CEC. En la literatura actual no existe consenso sobre la dosis de heparina más eficaz y segura en términos de anticoagulación adecuada y menor sangrado, Parada en su estudio realizado con 1 093 pacientes compara dos protocolos de anticoagulación con dosis de 200 UI/kg y 300 UI/kg sin encontrar que una dosis en particular sea mejor que la otra en cuanto a brindar mejor protección del sistema de coagulación ni en relación con la cantidad de sangrado postoperatorio.<sup>3</sup>

Las directrices EACTS/EACTA del 2017 sobre el manejo de la sangre del paciente para cirugía cardíaca en adultos reconoce que generalmente se dosifica según el peso corporal del paciente entre 300 a 600 UI de heparina sistémica, sin embargo, esta estrategia tiene limitaciones como la resistencia a la heparina que puede conducir a una anticoagulación insuficiente y el efecto rebote postoperatorio que contribuye al sangrado posquirúrgico. En su lugar destaca el manejo individualizado de la heparina, con el uso de dispositivos que realicen titulación de heparina basada en una prueba de dosis-respuesta como el HMS/HepCon (Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.), Hemochron RxDx (Accriva Diagnostics, San Diego, CA, EE. UU.) o anti-Xa además del TCA; pero reconoce que faltan estudios controlados aleatorios para evaluar mejor sus beneficios.<sup>13</sup> Por otra parte, desde el 2009, la FDA publicó en su sitio web, un comunicado dirigido a los profesionales de la salud informando un 10% menos de actividad anticoagulante en la heparina nueva en comparación la heparina elaborada

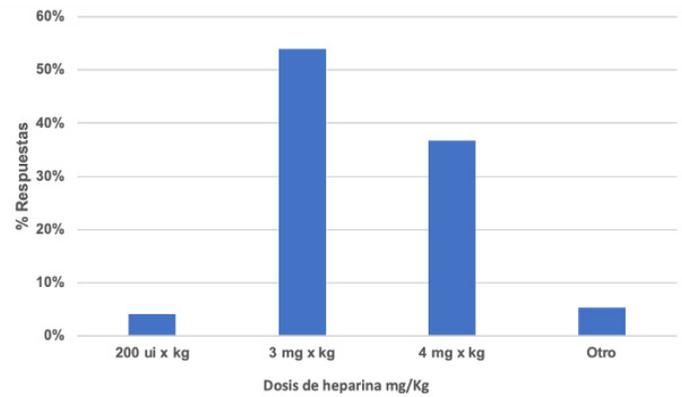


Gráfico 1. Dosis de heparina sistémica utilizadas en Latinoamérica.

antes del 2009, aun así más de la mitad de la población estudiada mantiene dosis sistémicas de 300 UI/kg para iniciar la circulación extracorpórea.<sup>3,12</sup>

De igual manera en lo que respecta a la anticoagulación, la guía de práctica clínica STS/SCA/AmSECT, indica que debe medirse una prueba de anticoagulación en sangre total funcional, debiendo demostrarse una anticoagulación adecuada antes del inicio y a intervalos regulares durante la CEC.<sup>13</sup> Existen tendencias diferentes en Latinoamérica en relación al tiempo de espera para realizar el TCA de control posterior a la heparinización sistémica del paciente (Gráfico 2), y ya que el efecto anticoagulante de la heparina no fraccionada es inmediato, la mitad de los encuestados 50% (IC 42,2 – 57,4) toma la muestra del TCA a los 3 minutos de administrada la heparina, lo que coincide con la mayor parte de las referencias reportadas para el manejo de la anticoagulación en CEC, sin embargo, el 34,4% (IC 28,5 – 40,0) lo realiza a los 5 minutos, observando que existe incremento en el resultado de TCA aunque no demostrado científicamente, el 19% restante espera de 7 o más minutos para tomar la muestra y verificar el TCA.

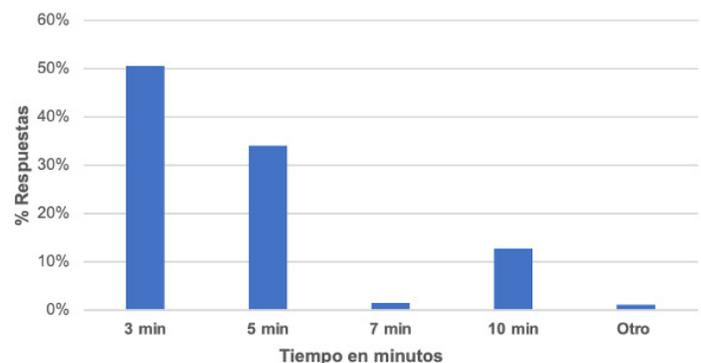


Gráfico 2. Lapso entre la heparinización sistémica y el TCA.

Otra de las interrogantes en nuestro estudio era conocer los valores de TCA considerados óptimos por los perfusionistas de Latinoamérica para el ingreso a CEC. La historia del establecimiento de un valor de corte seguro se remonta al año 1975, cuando Bull et al. demostraron que con un TCA por encima de 300 s no se formaban coágulos en el reservorio ni en el circuito.<sup>14</sup>

Poco tiempo después, Young et al. demostraron la formación de fibrina en un modelo animal (primates), usando este valor de corte (300 s). El estudio recomendó, primero, incrementar este valor a 400 s al demostrar que era seguro en una serie de 5 pacientes pediátricos y adicionalmente incrementarlo a 480 s como un margen de seguridad razonable.<sup>15</sup> Así se definió el valor de corte de 480 s como el mínimo seguro para su uso durante la CEC, pero como se puede apreciar con un nivel de evidencia limitado. En nuestro estudio el 50,4% (IC 44,3 – 56,3) de los encuestados consideró óptimo un TCA entre 460 – 500 s (Gráfico 3.), lo que coincide con el rango teórico antes descrito y que encontramos ampliamente difundido en la literatura científica referente a este tema, así como también constituye una recomendación con nivel de evidencia “C” de las Guías de anticoagulación durante la CEC, de la Sociedad de Cirujanos Torácicos, la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares y de la Sociedad Americana de Tecnología Extracorpórea.<sup>16</sup>

El uso de valores significativamente superiores (al de 480 s), puede resultar interesante, si tenemos en cuenta que existe una tendencia a sobreestimar la concentración de heparina cuando se usa el TCA in vitro, como único método de evaluar la anticoagulación. Lo cual es una práctica habitual en nuestra región, como se describe más adelante en este estudio. Este fenómeno es causado entre otros factores por el uso de diferentes equipos para determinación de TCA, la hipotermia, la baja concentración de hemoglobina y el uso de agentes farmacológicos.<sup>17</sup> En la encuesta aplicada el 11,5% (IC 7,6 – 15,3) estimó seguro un TCA mayor de 500 s. Por otra parte, el 19,3% (IC 14,5 – 23,9) utiliza rangos entre 420 – 460s y el 18,9% (IC 14,1 – 23,5), considera 380 – 420 s como un TCA óptimo para iniciar la CEC. El empleo de valores de TCA por debajo de 480 s también se ha descrito en la literatura ampliamente, en especial asociado al uso de circuitos recubiertos de heparina y minicircuitos.

En un estudio publicado por Cardoso et al., se concluye que,

en comparación con el TCA estándar de 450 s, la reducción a valores de entre 250 - 300 s no produjo un incremento significativo en los parámetros de la coagulación después de 3 h de CEC.<sup>18</sup> Sin embargo en otro estudio publicado por Mirrow et al., (que comparó el uso de heparinización convencional contra el uso de heparinización de bajo rango, durante el uso de circuitos convencionales y circuitos recubiertos de heparina), encontró un incremento en la producción de trombina después de 60 min de CEC, en el grupo que manejó valores de TCA bajos pero superiores a 240 s y circuitos recubiertos, en comparación con el grupo de circuitos recubiertos con heparinización total (TCA >450 s). Por otra parte, hallaron evidencia no significativa de un menor sangramiento en el grupo con heparinización reducida.<sup>19</sup>

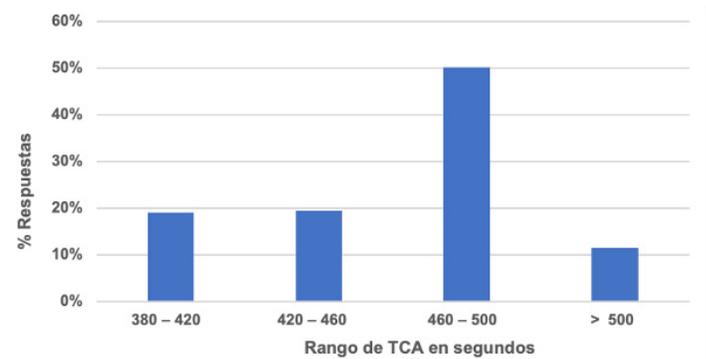


Gráfico 3. Rango de TCA considerado óptimo para ingreso a CEC.

En cuanto a la dosis de heparina que se utiliza en el cebado del circuito extracorpóreo previo a la entrada de la CEC, el 66,2% de los participantes agrega 5 000 UI, el 22,8%, –10 000 UI, el 2,3% – 15 000 UI y el 8,7% –100 UI/kg. (Gráfico 4). En la última encuesta dirigida a anestesiólogos de cirugía cardíaca de adultos (“Prácticas de cebado de bombas y anticoagulación en cirugía cardíaca: resultados de la encuesta mundial de derivación cardiopulmonar”), se reporta que la heparina fue el principal aditivo utilizado con mayor frecuencia en el cebado a nivel mundial (43,0%), observándose grandes variaciones de acuerdo con las prácticas regionales, así entre los encuestados de Australia y Nueva Zelanda se observa el mayor porcentaje de uso de heparina en el cebado (65,7%), mientras que se reduce notablemente en América del Sur (16,3%). Sin embargo, es posible que este porcentaje sea mayor, debido a la tasa de respuesta relativamente baja de América del Sur. En cuanto a la literatura, Gomar en su libro “Fisiología y técnicas de circulación extracorpórea” indica que en el cebado se puede

administrar 100 UI/kg. Sarkar, M en su estudio “Basics of cardiopulmonary bypass” sugiere de 3 a 4 UI de heparina por ml de cebado y Gravlee en su libro “Cardiopulmonary bypass and mechanical support: principles and practice” recomienda 1 000–2 500 UI por litro de líquido de cebado para el circuito de CEC.<sup>20,21</sup> En otros estudios sobre anticoagulación revisados; el uso de heparina en el cebado varía entre 2 000 a 10 000 UI.<sup>2,3</sup> Esta variabilidad también podemos notarla en los perfusionistas Latinoamericanos.

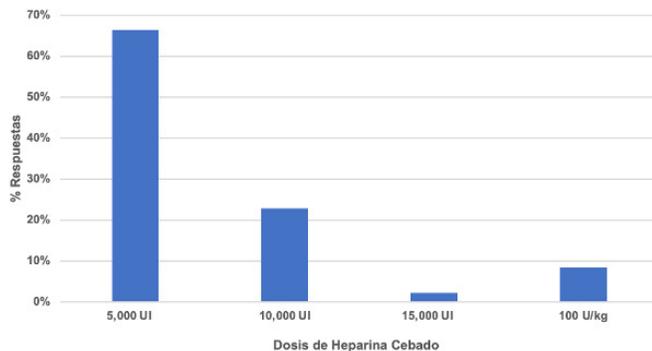


Gráfico 4. Dosis de heparina utilizada en el cebado del circuito extracorpóreo

Al consultar, a los encuestados, sobre el método de administración de heparina que utilizan durante la CEC, cuando el TCA no alcanza el umbral seguro, se obtuvo que un 99,6% (IC 100 – 101), administra dosis de heparina en bolos contra el 0,4% (IC -0,3 – 1,3) que administra dosis de infusión continua de heparina.

Luego de revisar la literatura existente y conocer los diferentes factores que podrían producir variabilidad en los valores de TCA, factores que fueron relacionados en el estudio de Junko Ichikawa y col., donde los pacientes que alcanzaron los valores de TCA objetivo fueron aquellos pacientes con recuento de plaquetas más alto; los investigadores reconocen la popularidad del método de administración de dosis en bolos cuando en la práctica diaria se individualizan las intervenciones en cada procedimiento, evaluando las dosis respuestas de cada paciente y considerando las diferentes situaciones, en cuanto al recuento de plaquetas, hipotermia, exceso de volumen entre otros. Sin embargo, el estudio de Santos J. et al. compara la administración de heparina en infusión continua versus en bolo, donde concluyen que la técnica de infusión continua aporta una anticoagulación más estable y con valores de TCA dentro de

los rangos óptimos, dejando como sugerencia la realización de un ensayo clínico para aportar más a estas teorías al no existir más publicaciones relacionadas a este tema.<sup>2,22</sup>

Al estudiar los métodos de heparinización en los pacientes obesos, (Gráfico 5), el 68,1% (IC 62,5 – 73,4), de los encuestados utilizan para todos los pacientes la misma fórmula de cálculo de dosis de heparina, mientras el 16,3% (IC 11,8 – 20,7), realiza el cálculo según el peso magro, a diferencia del 7,8% (IC 4,5 – 10,9), que dosifica en relación al índice de masa corporal (IMC) y el 7,8% (IC 4,5–10,9), restante hepariniza a los pacientes obesos considerando las diferentes características como: Sexo, temperatura a trabajar, arresto circulatorio. Estudios como el realizado por Mya S. Baker et al., demuestran una reducción de los requerimientos de heparina en pacientes con sobrepeso al utilizar, para la heparinización “sistémica”, dosis basadas en la masa corporal magra.<sup>23</sup>

En la bibliografía disponible hasta el momento no se encuentra ningún estudio publicado, donde evalúen la dosis de heparina para los pacientes obesos “durante la CEC”; sin embargo, en la investigación realizada por Matías Vienne et al describen la eficacia de la heparinización realizada con el cálculo ajustado al peso corporal ideal en pacientes obesos, donde se estima una reducción de las dosis de heparina por consiguiente esto evita sobredosificación en esta población. (24). Los resultados obtenidos con esta encuesta demuestran que en nuestra región existe un elevado interés en la optimización e individualización de la heparinización de pacientes obesos, tal vez, por el incremento de población obesa Latinoamérica aunado al creciente interés de los perfusionistas activos por mantenerse actualizados y acrecentando la calidad en el manejo de la CEC según la perfusión basada en la evidencia.

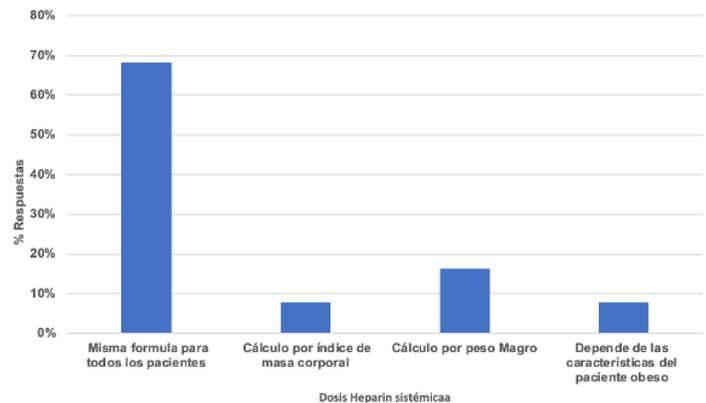
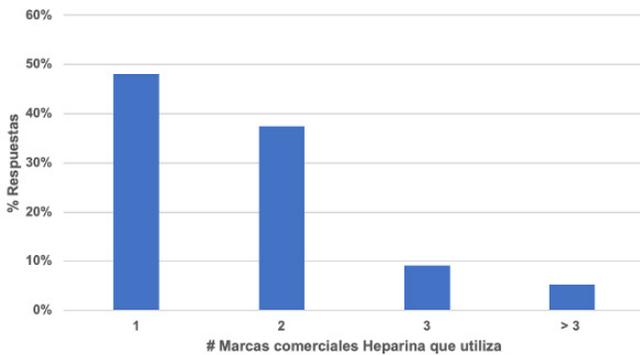


Gráfico 5. Estrategia de heparinización sistémica para pacientes obesos

La diferencia en la producción y el origen de la heparina marcado por la FDA a partir del 2009, se relaciona con las distintas dosis que se utilizan en los países de Latinoamérica para alcanzar los mismos valores de TCA, en los pacientes sometidos a CEC. En cuanto al manejo de marcas comerciales de heparina (Gráfico 6), utilizadas por los perfusionistas en sus centros de trabajo, el 48,3% (IC 42,2 – 54,3) de los encuestados cuenta con solo una marca comercial, el 37,4% (IC 31,5– 43,2), con dos, el 9,1% (IC 5,8– 12,5), con tres y el 5,3% (IC 2,5 –7,9), cuenta con más de tres marcas comerciales.

En el estudio realizado por Ríos et al., en el que se comparó la eficacia de tres marcas comerciales de heparina no fraccionada utilizadas en CEC, se demostró la superioridad de los efectos de una de ellas, que alcanzó niveles óptimos de TCA, en el 60% de los pacientes después de administrada la dosis sistémica, en comparación con el 30% alcanzado con las otras dos marcas incluidas en el estudio.<sup>8</sup> Se requieren más estudios como este para identificar las marcas comerciales de heparina que tienen mayor eficacia al emplearlas en pacientes sometidos a CEC.

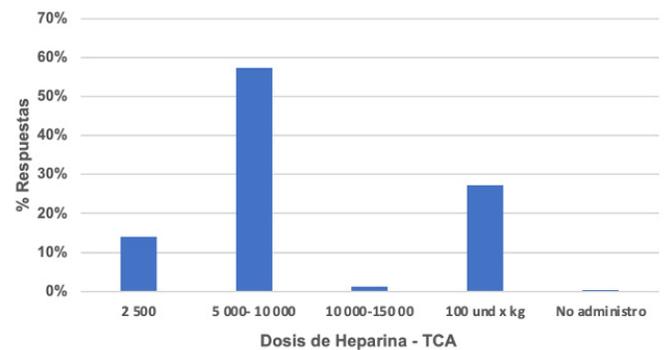


**Gráfico 6.** Cantidad de marcas comerciales de heparina utilizadas en el sitio de trabajo.

En los pacientes sometidos a asistencias circulatorias o ECMO, se utiliza un sistema de infusión continua de heparina que permite mantener niveles más estables del anticoagulante. En la actualidad, los perfusionistas de Latinoamérica, esperan que haya un descenso en los niveles de TCA para administrar bolos de heparina al circuito de CEC. Como podemos observar en el Gráfico 7, el 57,1% (IC 50,9 –62,9), de los encuestados agrega de 5 000 a 10 000 UI de heparina al circuito, el 27,4% (IC 22,1– 32,9), adiciona 100 UI/kg, (por lo que esta fórmula se comporta como la tendencia en aumento para reponer dicho déficit), el 13,9% (IC 9,7– 18,1), administra 2 500 UI y el 1,1% (IC 0,1 –2,4), agrega de 10 000 – 15 000 UI, una persona indicó no añadir heparina al circuito.

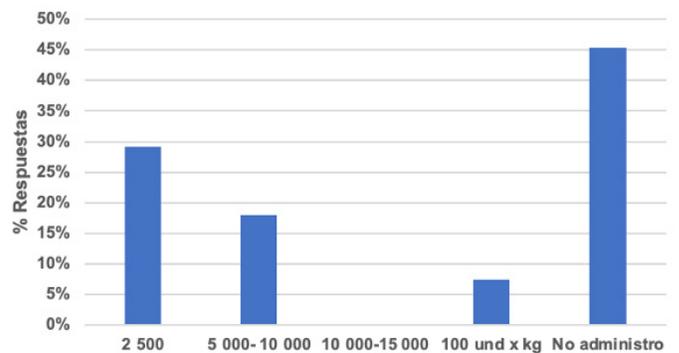
En el estudio realizado por Santos J. et al., en el que se comparan la administración de heparina en bolos versus la infusión continua demostraron que al conectar un sistema de infusión directa del anticoagulante al circuito lograron mantener unos niveles más estables y constantes de heparina mientras el paciente estuvo conectado a la máquina de CEC.<sup>2</sup>

En relación con el manejo de heparina cuando la CEC está finalizando y el resultado de TCA está por debajo del nivel



**Gráfico 7.** Dosis de heparina administrada ante la disminución de valores de TCA durante la CEC.

óptimo, casi la mitad de los encuestados (45,5%) no administra heparina al circuito, el 29,1% agrega 2 500 UI o menos, el 17,9% añade de 5 000 a 10 000 UI y el 7,5% añade 100 UI/Kg (Gráfico 8). Es importante considerar cuán por debajo del nivel óptimo es el resultado del TCA, ya que, dependiendo de cuán bajo sea este, así será el riesgo de que se active la hemostasia. Además, es más seguro mantener niveles óptimos hasta la salida de bomba y así estar preparado, en caso de surgir una situación donde el tiempo de bomba se prolongue o que luego de salir de bomba sea necesario restaurar la circulación extracorpórea (Nivel de Evidencia C).



**Gráfico 8.** Dosis de heparina administrada ante la disminución de valores de TCA cercano a finalizar la CEC.

Para tratar la sospecha de resistencia a la heparina, el 82,7% de los perfusionistas encuestados utilizan plasma fresco congelado, el 4,9% utiliza antitrombina III, otro 4,5% utiliza albúmina humana, un 1,1% utiliza hirudina y el 6,8% utilizan otro tipo de métodos (Gráfico 9). Se evidencia en este estudio un alto porcentaje de administración de plasma fresco congelado, sin que existan estudios que demuestren mayor eficacia y su evidencia se deba a opiniones de expertos, probablemente su uso se deba al bajo costo y a la disponibilidad de este frente a las otras opciones.

Si bien es cierto que la heparina ejerce su acción anticoagulante por la estimulación de la actividad de la ATIII, esta propiedad está presente en sólo un tercio de las moléculas de heparina.<sup>5</sup> Sus cargas negativas la unen de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas, lo que reduce el número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII.<sup>25</sup> Por lo que es importante destacar que algunos casos con resistencia a la heparina pueden deberse al aumento de los niveles del complejo factor VIII / Von Willebrand, o aumento del factor VIII independientemente, así como también en casos de trombocitosis donde hay más disponibilidad del factor plaquetario 4, dando por hecho que la resistencia a la heparina se deba a que esta está unida a otras proteínas y no por una deficiencia de Antitrombina III como se piensa.<sup>26,27</sup> La concentración de estas proteínas ligadoras específicas varía de una persona a otra. Esto explica la variabilidad del efecto anticoagulante que se obtiene a dosis iguales en personas diferentes. En estos casos la única opción es administrar más heparina.<sup>28,29</sup>

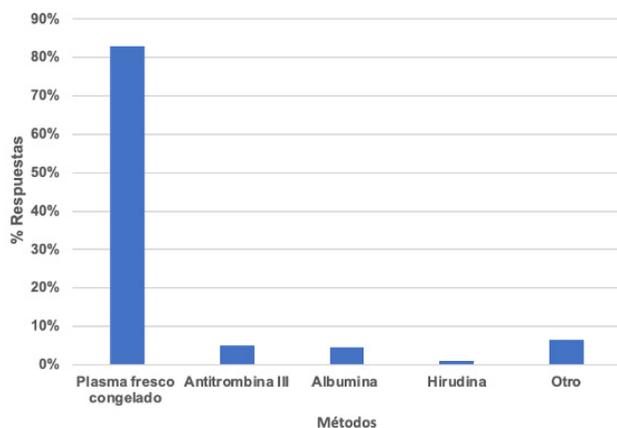


Gráfico 9. Método utilizado para tratar la sospecha de resistencia a la heparina.

Se evidencia en los resultados que la utilización de la hirudina como alternativa no es común, probablemente porque hay que tomar en cuenta los cambios habituales de las técnicas por tener una corta duración y su elevado costo limita su uso.

En cuanto a los equipos utilizados para monitorizar la anticoagulación, el 45,4% de los perfusionistas encuestados cuenta con el ACT Plus (Medtronic Parkway Minneapolis USA), para el monitoreo de la anticoagulación, el 33,5% utiliza la marca Hemochron response (Accriva Diagnostics Inc.San Diego, USA), el 6,7% Hemochron Jr. Signature Elite + (ACT+) (Accriva Diagnostics Inc.San Diego, USA), y el 5,6% el sistema i-STAT (Abbot Laboratories, Chicago, USA), (Gráfico 10)

Los equipos de medición del TCA se constituyen como el equipo de elección y la única herramienta para la toma de decisiones en el inicio, mantenimiento y reversión de la anticoagulación, además de algunos criterios en la toma de decisiones para transfundir hemoderivados durante o después de la cirugía cardiovascular en América Latina.

Aunque el TCA es una prueba global que tiene en cuenta muchas variables, su resultado no siempre es indicación de que una buena anticoagulación o estado antitrombótico se ha conseguido. Existen varias escuelas con diferentes protocolos en el manejo de la dosis de heparina-protamina pero estudios han demostrado que personalizar la dosis de heparina, mantener niveles específicos para cada paciente durante la CEC y ajustar e individualizar su reversión con la protamina, ajustando la dosis de esta de acuerdo a los niveles reales de heparina circulante y no basados en la dosis inicial; disminuye notoriamente el uso de hemoderivados y sus comorbilidades. La heparina como cualquier fármaco cuenta con una vida media y su potencia varía de acuerdo con muchos efectos propios de la CEC, dosis en exceso producirán alteraciones post CEC y dosis muy bajas llevarán a generación de trombina y consumos de factores de coagulación. La protamina fuera de la dosis terapéutica también tiene efectos directos en los factores como el IX y el VII causando incluso efectos anticoagulantes que pueden verse hasta por 24 horas después de su administración.

Todo esto nos lleva a preguntarnos si la medición del TCA es suficiente para el adecuado manejo de la anticoagulación o si sería mejor utilizar además equipos que permitan medir la

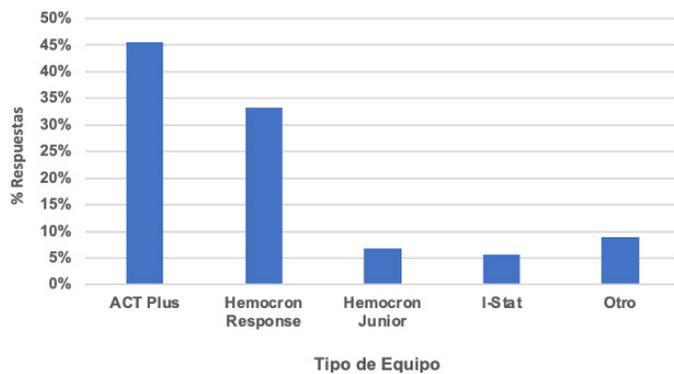


Gráfico 10. Equipo de medición de TCA utilizado.

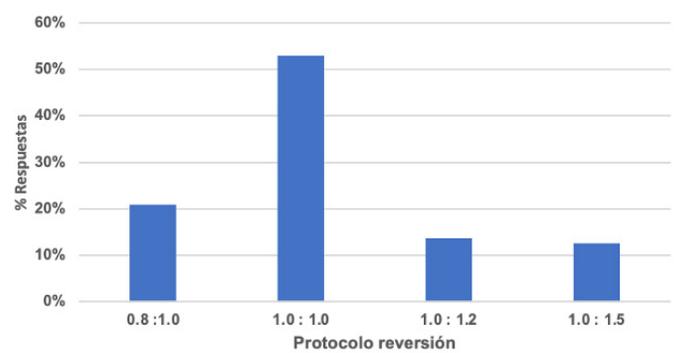


Gráfico 11. Dosis de reversión de heparina con sulfato de protamina.

titulación de heparina basada en una prueba de dosis-respuesta como el HMS/HepCon (Medtronic, Minneapolis, MN, EE. UU.) u otros equipos similares, la utilidad de los test viscoelásticos también podría valorarse para adquirir más datos y tomar decisiones más precisas dependiendo el momento quirúrgico.<sup>30</sup>

Una de las ventajas del uso de heparina durante la CEC es la posibilidad de la reversión de su efecto mediante la Protamina. Existen diversos métodos para la reversión del efecto de la heparina entre los tradicionales se encuentran: el cálculo de la dosis de protamina basado en el peso del paciente y el basado en la dosis total de heparina administrada. De acuerdo a las Guías de anticoagulación durante la CEC, de la Sociedad de Cirujanos Torácicos, la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares y de la Sociedad Americana de Tecnología Extracorpórea, se recomienda calcular la dosis de reversión de protamina basada en la titulación del nivel de heparina circulante, ya que, esta técnica se ha asociado con una reducción en el sangramiento y el uso de hemoderivados (Recomendación IIa, Nivel de Evidencia B).<sup>16</sup>

Sin embargo, en nuestra región no todos los centros cuentan con la posibilidad de la titulación de heparina a la cabecera del paciente por este motivo el método más empleado es el basado en la dosis total de heparina administrada. En nuestro estudio el 53,2% utiliza la relación 1:1 (Gráfico 11), el 20,6% considera el uso de la proporción 0,8:1, el 13,6%, 1:1,2 y el 12,5%, 1:1,5. Estos valores se encuentran entre los rangos recomendados (Recomendación IIa, Nivel de evidencia C), en las guías de práctica clínica, las cuales recomiendan no exceder la relación 1:2,6 ya que se puede ocasionar inhibición de la función plaquetaria e incrementar el riesgo de sangramiento (Nivel de

evidencia C).<sup>14</sup> Específicamente Mochizuki et al., demostraron el incremento en los valores de TCA cuando se empleaban relaciones de reversión por encima de 1:2,6 de protamina.<sup>31</sup>

## CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos, por medio de la encuesta realizada, podemos concluir que relacionado a las estrategias utilizadas para la heparinización y monitorización de la anticoagulación en pacientes adultos, incluido el manejo a los pacientes obesos sometidos a CEC, la tendencia en Latinoamérica es administrar una dosis sistémica de heparina de 300 UI/kg y de añadir 5 000 UI en el cebado para alcanzar un TCA de 460-500 seg. Este valor es considerado como óptimo para ingresar a la CEC, por los encuestados. El tiempo esperado para tomar la muestra para el TCA es de 3 min y el instrumento mayormente utilizado para medir este TCA es el ACT Plus de Medtronic. En cuanto al manejo durante la CEC, si el TCA está por debajo del nivel óptimo se administran de 5 000-10 000 UI de heparina en forma de bolo y si esto ocurre finalizando la CEC, no se administra heparina. Ante la sospecha de resistencia a la heparina la tendencia es administrar plasma fresco congelado. Para revertir el efecto de la heparina se utiliza protamina en una relación 1:1.

Al evaluar el comportamientos de las respuestas analizadas podemos concluir que en Latinoamérica existen estrategias variadas de heparinización y monitorización de la anticoagulación. Se evidencia una tendencia más homogénea en cuanto a las estrategias de monitorización de la anticoagulación durante la CEC.

Con miras a futuros estudios, sería conveniente analizar estas tendencias y discrepancias, ya que, aportan información de valor. Por otra parte incentiva a una mayor investigación, en el área de la conducción de la anticoagulación en CEC, que fomente la creación de protocolos basados en la evidencia científica latinoamericana.

## LIMITACIONES

Los investigadores consideran que el impacto de estos resultados obtenidos de la encuesta pudiera haber sido mayor, si se hubiera podido incluir la región sur occidental, conformada por Brasil. Esto no fue posible por la limitación del idioma.

Otra limitante fue la disposición de los perfusionistas a responder esta encuesta, o en su defecto, a hacerlo de manera dudosa por temor a contestar de modo incorrecto. Se incluye entre las limitaciones la amplitud de los valores considerados óptimos, aquellas preguntas con opción a seleccionar más de una respuesta y por último la falta de obligatoriedad de responder todas las preguntas sin omisión de ninguna.

## AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro mayor agradecimiento a los colegas perfusionistas que participaron respondiendo esta encuesta para crear evidencia científica en Latinoamérica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eiguren K, García M. Manejo de la Resistencia y la sensibilidad de la Heparina en Circulación Extracorpórea [Internet]. Rev Esp Perfusion sep. 2015 número 59. 2015 [cited 2022 Feb 21]. p.25–7. Available from: [https://www.aep.es/revista-articulo/47/59\\_4.pdf](https://www.aep.es/revista-articulo/47/59_4.pdf)
2. Santos J., Recio M., Casado C., Cabrera A., Santos M., González M. Anticoagulación en circulación extracorpórea: sistema clásico a demanda versus perfusión continua de heparina. Rev Esp Perfusion [Internet].2020;69(2):5–13. Available from: <https://www.aep.es/revista/82/Rev%20Esp%20Perfusion%2069.pdf>
3. Parada M. Efecto de la heparina en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. Rev Esp Perfusion [Internet].2016 [cited 2021 Dec 12];60(1):9–23. Available from: [https://www.aep.es/revista-articulo/38/60\\_3.pdf](https://www.aep.es/revista-articulo/38/60_3.pdf)

4. Rehfeldt KH, Barbara DW. Cardiopulmonary Bypass Without Heparin. Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Feb 20];20(1):40–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26872706/>
5. Heparina: Anticoagulantes | Vademécum Académico de Medicamentos | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90371125>
6. Finley A, Greenberg C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. Anesthesia and analgesia [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Feb 20];116(6):1210–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408671/>
7. Liger RD, Buell R, Nzewi OC, McClelland DBL, Mankad PS. A Comparison of Activated Coagulation Time-Based Techniques for Anticoagulation During Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2008;22(1):47–52.
8. Rios NR, Aguerrevere B, Arteaga A. Efectos de las heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en pacientes sometidos a revascularización coronaria. En Bomba. 2020;4(1):18–24.
9. Carroll R, Mansell J, Platton S, Green L, MacCallum PK. The Future of Activated Clotting Time? Anesthesia and analgesia [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jan 16];127(2):e25–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889706/>
10. Sánchez AI. Reversión de Anticoagulación en CEC. Anuario Fundación Dr JR Villavicencio. 2017;(1):93–9.
11. Sniecinski RM, Bennett-Guerrero E, Shore-Lesserson L. Anticoagulation Management and Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass: A Survey of Society of Cardiovascular Anesthesiologists Members. Anesthesia and analgesia [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Jan 16];129(2):e41–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540616/>
12. U.S. FOOD and DRUGS ADMINISTRATION. FDA Drug Safety Communication: Update: Follow up to the Public Health Alert about Changes to the Heparin Sodium USP Monograph [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-update-follow-public-health-alertabout-changes-heparin-sodium-usp>
13. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, Heymann C von, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. European journal of cardiothoracic surgery: official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery [Internet]. 2018 Jan 1 [cited].2022;53(1):79–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029100/>
14. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose response curve to individualize heparin and protamine dosage. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1975;69(5):685–9.

15. Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *The Annals of thoracic surgery* [Internet]. 1978 [cited 2022 Feb 21];26(3):231–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/110273/>
16. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, Greulich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass. *The Journal of Extracorporeal Technology* [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 16];50(1):5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850589/Bosch>
17. YPJ, Ganushchak YM, de Jong DS. Comparison of ACT point-of-care measurements: repeatability and agreement. *Perfusion* [Internet]. 2006 [cited 2022 Feb 21];21(1):27–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16485696/>
18. Cardoso G, Yamazaki F, Keshavjee S, Schaefer HJ, Hsieh CM, Wang LS, et al. A reevaluation of heparin requirements for cardiopulmonary bypass. 1991;101(1):153–60.
19. Mirow N, Brinkmann T, Minami K, Tenderich G, Kleesiek K, Körfer R. Heparin-coated extracorporeal circulation with full and low dose heparinization: comparison of thrombin related coagulatory effects. *Artificial organs* [Internet]. 2001 [cited 2022 Feb 27];25(6):480–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11453879/>
20. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Jan 19];61(9):760. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613602/>
21. Gravlee GP, Davis RF, Hammon JW, Kussman B. *Cardiopulmonary bypass and mechanical support: principles and practice*. Wolters Kluwer. Vol. Fourth edition. 2016. 737–38 p.
22. Santos J, Santos M., Fuentes E. ¿Es la bivalirudina la alternativa actual a la anticoagulación con heparina en circulación extracorpórea? Revisión sistemática. *Rev Esp Perfusion* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 12];61(2):15–24. Available from: [https://www.aep.es/revista-articulo/31/61\\_4.pdf](https://www.aep.es/revista-articulo/31/61_4.pdf)
23. Baker MS, Skoyles JR, Shajar M, Skinner H, Richens D, Mitchell IM. Can Lean Body Mass Be Used to Reduce the Dose of Heparin and Protamine for Obese Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass? *The Journal of Extra-corporeal Technology* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Feb 18];37(2):153. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4682530/>
24. Vienne M, Haas E, Wipf T, Grunebaum L, Levy F, Sattler L, et al. Adjusted calculation model of heparin management during cardiopulmonary bypass in obese patients: A randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Feb 19];35(8):613–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521662/>
25. Trejo I. C. *Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos*. Cuadernos de Cirugía. 2004 Dec;18(1):83–90.
26. Downie I, Liederman Z, Thiyagarajah K, Selby R, Lin Y. Pseudo heparin resistance caused by elevated factor VIII in a critically ill patient. *Canadian Journal of Anesthesia* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2022 Feb 26];66(8):995–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-019https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-019-01391-y01391-y>
27. Chunilal SD, Young E, Johnston MA, Robertson C, Naguit I, Stevens P, et al. The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2002 Dec 13 [cited 2022 Feb 21];87(1):92–7. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1612949>.
28. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 1: Validation of whole-blood heparin concentration and activated clotting time. *Perfusion* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 18];18(5):269–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14604242/>
29. Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y, Sano M, Miyata S, Neki R, et al. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. *International journal of hematology* [Internet]. 2015 Feb 7 [cited 2022 Feb 18];101(2):119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25416968/>
30. Khan J, Verde E, Chang J, et al. Blood and Blood Product Conservation: Results of Strategies to Improve Clinical Outcomes in Open Heart Surgery Patients at a Tertiary Hospital. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2017; [cited 2022 Feb 22] 49(4):273–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5737420/>
31. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamine Reversal of Heparin Affects Platelet Aggregation and Activated Clotting Time After Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 1998 Oct [cited 2022 Feb 21];87(4):781–5. Available from: [https://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/Fulltext/1998/10000/Protamine\\_Reversal\\_of\\_Heparin\\_Affects\\_Platelet.8.aspx](https://journals.lww.com/anesthesiaanalgesia/Fulltext/1998/10000/Protamine_Reversal_of_Heparin_Affects_Platelet.8.aspx)