

# Automatización del Protocolo Bull: Una Nueva Perspectiva para la Heparinización.

*Automation of the Bull's Protocol: A New Perspective for Heparinization*

RÔMULO IVISSON SANTOS DE DEUS DA SILVA, ÉLIO BARRETO DE CARVALHO FILHO, MARCIO ROBERTO DO CARMO

*Hospital Clínico UNICAMP, Servicio de Cirugía Cardiovascular. Campinas, Brasil.*

## RESUMEN

**Introducción y Objetivo:** La heparina es el anticoagulante más utilizado para el tratamiento de patologías trombogénicas y utilizado en procedimientos invasivos, ya sea en cirugía cardíaca o hemodinámica, pero su control y seguimiento es de fundamental importancia para la seguridad y estabilidad hemostática del paciente, visando el presente El objetivo de este estudio es automatizar el protocolo Bull para uso en el ámbito hospitalario y quirúrgico, para comparar el volumen de heparina administrado empíricamente y calculado por la aplicación, para brindar seguridad al profesional con respecto a la dosis administrada al paciente.

**Métodos:** Se seleccionaron aleatoriamente 50 pacientes, divididos aleatoriamente en dos grupos con n=25 cada grupo, que fueron sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, de marzo a julio de 2021, en los que se midieron los niveles séricos de heparina.

**Resultados:** En el grupo que se administró empíricamente se observó una mayor dosis de heparina en comparación con el grupo de aplicación, la heparina promedio entregada por la aplicación fue de 8,12 ml de heparina, mientras que la modalidad empírica mostró un promedio de 10,5 ml de heparina administrada a el paciente demostrando una diferencia estadística promedio entre el grupo de aplicación y el grupo empírico de 2,38ml

**Conclusión:** En el presente estudio, fue posible notar que la automatización del protocolo Bull presenta estabilidad de heparinización incluso con dosis más bajas en comparación con el grupo empírico.

**Palabras clave:** Heparinización, Cirugía Cardiovascular, Circulación Extracorpórea, Cascda de Coagulación, Protocolo Bull

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Heparin is the most used anticoagulant for the treatment of thrombogenic pathologies and used in invasive procedures whether in cardiac surgery or hemodynamics, however its control and monitoring is of fundamental importance for the safety and hemostatic stability of the patient, aiming at this present The aim of this study is to automate the Bull protocol for use in the hospital and surgical setting, to compare the volume of heparin given empirically and calculated by the application, to bring safety to the professional regarding the dose administered to the patient.

**Method:** 50 patients were randomly selected, randomly divided into two groups with n=25 each group, who underwent cardiac surgery with baypass, from March to July 2021, in which serum levels of heparin were measured.

**Results:** In the group that was empirically administered, a higher dose of heparin was observed compared to the application group, the average heparin given by the application was 8.12 mL of heparin, while the empirical mode showed an average of 10.5 mL of heparin given to the patient demonstrating an average statistical difference between the application group and the empirical group of 2.38mL

**Conclusion:** In the present study, it was possible to notice that the automation of the Bull protocol presents heparinization stability even with lower doses compared to the empirical group

**Keywords:** Heparinization, Cardiovascular Surgery, Extracorporeal Circulation, Coagulation Cascade, Bull Protocol.

## INTRODUCCIÓN

Descubierta en 1916 por el estudiante de medicina Jay McLean, la heparina es un fármaco esencial en diversos procedimientos quirúrgicos y en el tratamiento de enfermedades trombogénicas, por lo que es el anticoagulante clínico más utilizado en el mundo.<sup>1</sup> Sin embargo, como toda clase de fármacos, el resultado terapéutico a base de heparina puede tener efectos secundarios y complicaciones, por lo que su uso debe ser preciso y consciente.<sup>2</sup>

La sangre de un paciente sano circula libremente por venas y arterias, donde esta red vascular normal destaca el endotelio que actúa como una superficie no trombogénica.<sup>2</sup> Sin embargo, cuando hay una lesión o una alteración en el sistema hemostático, el sistema fisiológico desencadena una serie de reacciones para evitar la pérdida de sangre y amortiguar esa lesión con plaquetas y agregados de fibrina, pero una coagulación excesiva puede conducir a una trombosis severa y a complicaciones.<sup>3</sup>

Después de una lesión vascular, hay un proceso de reacciones y eventos, llamado cascada de la coagulación, que tiene como objetivo establecer la hemostasia sistémica. De hecho, la coagulación de la sangre se puede discutir como la conversión

de una proteína plasmática soluble llamada fibrinógeno en un polímero insoluble, la fibrina.

Esta conversión se consolida por la acción de enzimas presentes en el plasma llamadas trombina.<sup>3,4</sup> La fibrina, cuando se convierte, forma una red de fibras que consolida el tapón plaquetario, convirtiéndolo en un tapón hemostático. Para dar como resultado este último paso, la cascada de la coagulación sufre varias reacciones químicas que convierten el zimógeno (proenzimas) en proteasas (enzimas).<sup>3,5</sup>

Como se discutió, la homeostasis de la coagulación de la sangre está asegurada principalmente por el endotelio, donde su superficie tiene una acción antitrombótica, pero esta homeostasis puede verse alterada por lesiones y endotoxinas, lo que lleva a reacciones presentes en la cascada de la coagulación. Sin embargo, esta disfunción homeostática puede ser causada por procesos no biológicos.<sup>6</sup> Muchos procedimientos médicos, principalmente en el área de la cirugía cardíaca, requieren la separación, purificación u oxigenación de la sangre, utilizando instrumentos sintéticos que necesitan estar junto con

anticoagulantes para prevenir coágulos durante el procedimiento.<sup>7</sup>

En circulación extracorpórea (CEC), la sangre del paciente es drenada en recipientes no endoteliales, es decir, la sangre drenada pasa por un circuito formado por tuberías, reservorios sintéticos, oxigenador y regresa al paciente. Sin embargo la sangre interactúa con las superficies no endoteliales provocando inflamación y respuesta proinflamatoria trombótica, ya que el cerebro interpreta tal acción como algo anormal a la homeostasis fisiológica.<sup>7</sup> De esta forma, en pocos minutos, se produce una activación generalizada de la cascada de coagulación y también una dilución de los factores de coagulación presentes en el plasma sanguíneo. Se acentúa la activación plaquetaria, agregándose al fibrinógeno superficial, provocando activación y agregación plaquetaria, lo que resulta en trombocitopenia.<sup>8,9</sup> Sin embargo, esta activación imprudente se puede evitar o reducir con el uso de anticoagulantes, la heparina se utiliza para recubrir estos circuitos y durante el momento en que el paciente está en circulación extracorpórea.<sup>15</sup>

Según Bull et al. quien realizó una encuesta en 1975 y recopiló más de 30 protocolos diferentes utilizados en los servicios cardíacos en los Estados Unidos; de los 30 protocolos, 5 fueron seleccionados para investigar el comportamiento relacionado con la anticoagulación con heparina. Dicha investigación mostró que el porcentaje de degradación variaba de paciente a paciente, lo que sugiere que los modelos podrían presentar errores estadísticos que conduzcan a errores de sub o sobre heparinización de los pacientes. Así, estos autores establecieron una medida para establecer la curva de heparinización a través del tiempo de coagulación activado (TCA). La dosis propuesta por Bull se basó en la relación lineal entre la dosis de heparina administrada al paciente y la respuesta anticoagulante medida por el TCA. Destacando que esta relación lineal está directamente asociada a la dosis aplicada en CEC.<sup>10</sup>

Dados los hechos presentados, la heparinización durante la cirugía cardíaca es de suma importancia tanto para el paciente como para el procedimiento quirúrgico, pero los protocolos publicados en la literatura tienen un proceso lento y laborioso para determinar una dosis de heparina para el paciente o una dosis complementaria para que el proceso quirúrgico se realice con seguridad.<sup>3</sup> Con eso, la automatización de estos protocolos trae agilidad y seguridad al profesional que está realizando el procedimiento, un resultado rápido y seguro para que pueda ser administrado al paciente. Por ello, este trabajo pretende

automatizar el protocolo de Bull, facilitando su ejecución en un entorno quirúrgico de forma rápida, precisa y segura.

## MÉTODO

En el presente estudio 50 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, entre los meses de marzo a julio de 2021, en los que se midieron los niveles séricos de heparina, fueron seleccionados y subdivididos aleatoriamente en dos grupos con n=25 cada grupo. Entre los criterios para ser parte del estudio estaban: tener patologías cardíacas o aórticas, ser la primera operación de corazón; no usar heparina. El objetivo sería mantener el grupo lo más homogéneo posible. Todos los pacientes fueron intervenidos mediante esternotomía media con ayuda de CEC. La heparinización se realizó mediante la adición de 200 UI/kg de heparina a través de un catéter venoso central. Se administraron dosis extra de heparina al paciente determinadas por la variación obtenida en el TCA.

La dosis de heparina suministrada al paciente durante el procedimiento quirúrgico se calculó mediante la aplicación desarrollada por el autor, en base a la fórmula publicada en el protocolo Bull. Para mantener la seguridad y validar la dosis entregada por la aplicación, adicionalmente dichos valores se calcularon manualmente utilizando el protocolo Bull en su totalidad como se muestra en la Figura 1.

## RESULTADOS

En el presente estudio, 45 de los participantes eran hombres, representando un porcentaje del 90% y cinco mujeres, representando un porcentaje del 10% del total de los participantes. Variación de edad referida fue de 38 a 82 años (media de 62 años). El tiempo de CEC varió de 60 a 150 minutos (media de 80 minutos) y el tiempo de pinzamiento aórtico varió de 40 a 90 minutos (media de 60 minutos), como se muestra en la Tabla 1.

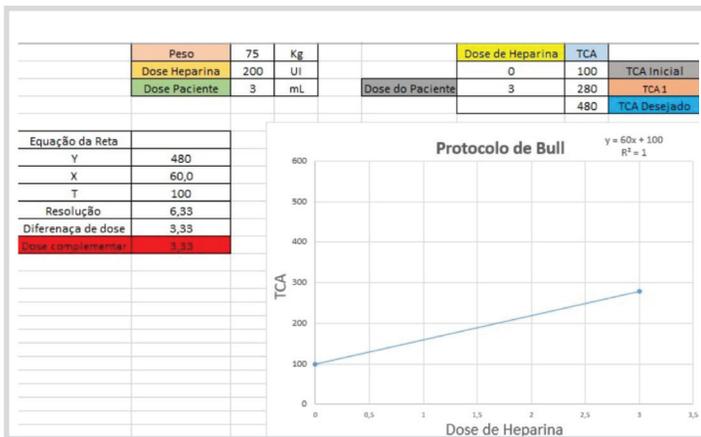


Figura 1A.

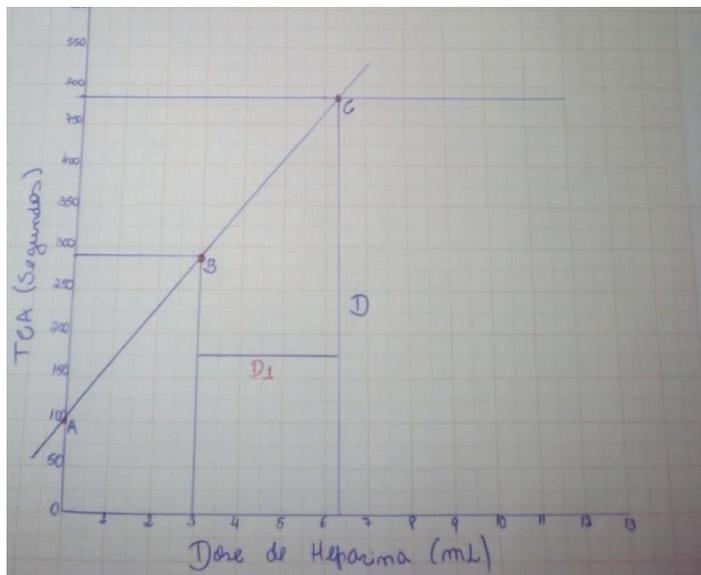


Figura 1B. Demostración de los protocolos utilizados en la dosificación suplementaria de heparina, en la que la figura 1A demuestra el modo automatizado del protocolo Bull, mientras que la figura 1B demuestra la forma manual para ejecutar el protocolo Bull.

Del total de las cirugías realizadas en el estudio el 84% fueron de revascularización miocárdica, el 10% de reemplazo valvular, ya sea mitral, tricuspídea o aórtica, el 4% de disección aórtica y el 2% de aneurisma de la aorta, como se muestra en el Gráfico 1.

Durante el procedimiento quirúrgico se monitoreó la coagulación del paciente mediante la técnica de TCA, en la cual cuando se presentó un valor inferior a 480 segundos, se administró heparina según la necesidad. Cada grupo recibió la dosis de heparina en base a diferentes protocolos, un grupo

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y FISIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES FECHADOS EN EL ESTUDIO.

		GRUPO APLICACIÓN		GRUPO EMPÍRICO
		(n=25)		(n=25)
	(n)		(n)	
Masculino	25	23 (92%)	25	22 (88%)
Años	25	61,4 ± 2,3	25	63,3 ± 2,8
Peso (Kg)	25	84,3 ± 2,7	25	81,9 ± 3,0
Altura (cm)	25	174,4 ± 3,2	25	172,2 ± 2,7
Hematócrito Pre - CEC (%)	25	38,2 ± 2,1	25	39,5 ± 2,5
Hemoglobina Pre - CEC (g/dL)	25	11,4 ± 1,8	25	11,9 ± 2,0
Tiempo CEC (min)	25	82,3 ± 5,0	25	83,1 ± 6,0
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	25	64,5 ± 4,9	25	61,2 ± 6,2

kg: Kilogramo, cm: centímetro, g/dl: gramo por decilitro, min: minutos, CEC: circulación extracorpórea.

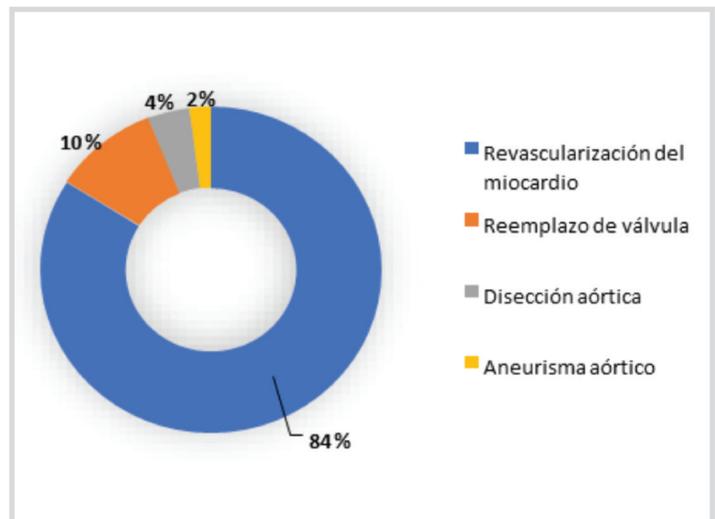


Gráfico 1. Perfil Quirúrgico presentado a los participantes del estudio.

recibió la dosis de heparina calculada por la aplicación en base al protocolo Bull, Figura 1A, y el otro grupo recibió heparina en base a la experiencia del perfusionista responsable para la cirugía (grupo empírico), cabe mencionar que incluso el valor de heparina obtenido por la aplicación fue confirmado por el método tradicional del protocolo Bull, es decir, el gráfico fue elaborado por profesionales con experiencia en el protocolo y confirmó el valor como se muestra en la Figura 1B.

La Figura 1A muestra el prototipo de la aplicación basada en el protocolo Bull, utilizada para calcular la dosis complementaria de heparina. Como ejemplo en la solicitud, se tiene un paciente de 75 kg de peso, con un TCA basal de 100 segundos, utilizando una dosis de heparina de 200 UI/Kg equivalente a 2 mg/Kg. El primer TCA fue recolectado 5 minutos después de la heparinización, con un TCA constante de 280 segundos. Como

resultado, se necesitó una dosis complementaria de 3,33 ml de heparina para alcanzar la meta de 480 segundos.

La Figura 1 B muestra el mismo ejemplo de un paciente, pero utilizando la metodología manual del protocolo de Bull, en el que el punto A se refiere al ACT basal del paciente, el punto B representa el ACT después de la heparinización inicial, el punto C indica la dosis de heparina necesaria para obtener un ACT superior a 480 segundos, el punto D representa una línea vertical, indicando la dosis de heparina necesaria para obtener el ACT de 480 segundos. D1 representa el intervalo de protocolo de la dosis complementaria a administrar al paciente, o sea,  $D1 = D - B$ , en esta situación  $D1$  equivale a  $D1 = 6,4 - 3$ ,  $D1 = 3,4$  mL.

Como forma de seguimiento se realizó la prueba de TCA cada 5 minutos después de la liberación del resultado, dicho seguimiento se muestra en la Gráfica 2.

El gráfico anterior muestra la monitorización de TCA realizada durante 60 minutos de cirugía. Este hecho es necesario para verificar la estabilidad de la coagulación de los pacientes durante la cirugía, se observa que el grupo de aplicación mantuvo una coagulación estable y lineal, siendo compatible con la perspectiva que sugiere el protocolo Bull, además del tiempo promedio para la administración de dosis complementaria se amplió aún más. En el grupo de dosis empírica no hubo estabilidad en cuanto a la coagulación de los pacientes, lo que llevó al profesional responsable a realizar picos de dosis de heparina, buscando una estabilidad de TCA por encima de los 480 segundos. Se observa que los intervalos de dosis complementarias en el grupo empírico fueron mucho más pequeños y en comparación con el grupo de la aplicación, lo que lleva al profesional a prestar más atención y demanda más trabajo en su seguimiento. Si el seguimiento no se realiza correctamente y se corrige la coagulación del paciente con heparina, puede traer resultados nocivos para el paciente, como coágulos presentes en el sistema de CEC que pueden llevar a la muerte del paciente.<sup>9</sup> El resultado de la Gráfica 2 fue sometido a pruebas estadísticas promovidas por Prisma, en la prueba de ANOVA de Dos Vías mostró una interacción de 4,14% con un valor de  $p < 0,001$ , Factor de Fila de 83,01% con un valor de  $p < 0,001$  y Factor de Columna de 5,58 % con un valor de  $p < 0,001$ . Mostrando de esta manera que los valores presentados en la gráfica presentan una diferencia significativa.

El Gráfico 3 muestra los valores de las dosis en ml de heparina administrados a todos los participantes de cada grupo en este estudio.

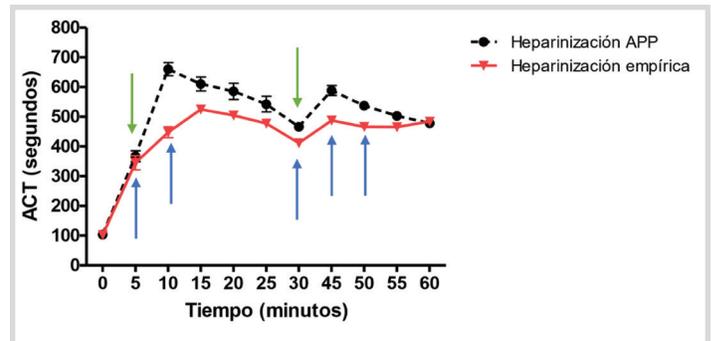
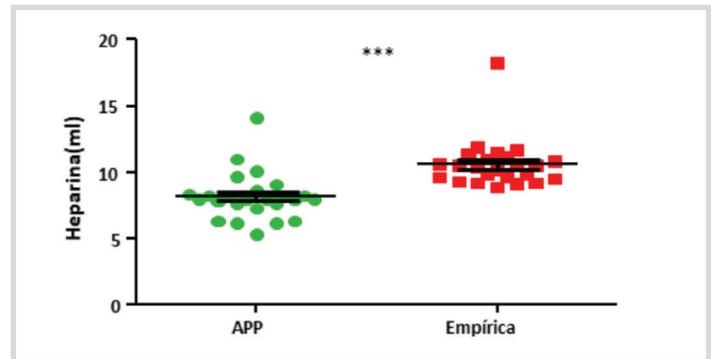
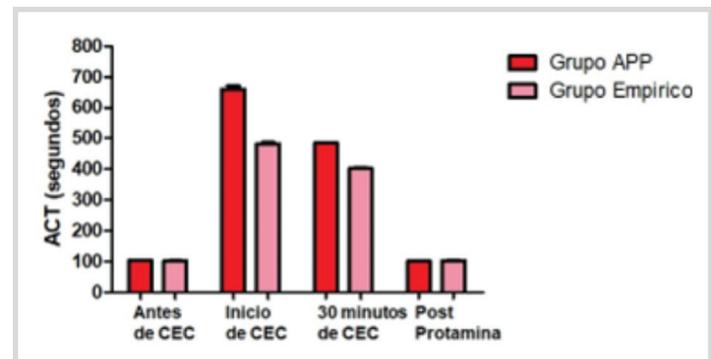


Gráfico 2. Monitorización de TCA en los primeros 60 minutos de cirugía con CEC.



App: aplicación

Gráfico 3. Dosis absoluta de heparina administrada por grupo.



App: aplicación, CEC: circulación extracorpórea .

App: aplicación, CEC: Circulación extracorpórea

Gráfico 4. Tiempo medio de coagulación activado.

En el grupo que se administró empíricamente se observó una mayor dosis de heparina en comparación con el grupo de la aplicación, la heparina promedio entregada al grupo de la aplicación fue de 8,12 ml de heparina, mientras que la modalidad empírica mostró un promedio de 10,5 ml de heparina entregada al paciente demostrando una diferencia promedio entre los grupos de 2,38 ml.

Se realizaron pruebas estadísticas para comparar los dos grupos, en la prueba T presentó un valor de  $p < 0,0001$ , lo que demostró una diferencia estadística significativa entre los grupos con un valor de  $p < 0,05$ , la diferencia entre los grupos estuvo en el rango de  $2,43 \pm 0,51$ . Esa sobredosis de heparina en pacientes críticos puede causar daño, especialmente en el postoperatorio.<sup>9</sup>

Se elaboró un gráfico comparativo entre los grupos con respecto al tiempo promedio de coagulación activado, demostrando mayor efectividad en relación al protocolo adoptado por la aplicación basada en el protocolo Bull, al inicio de la CEC, el grupo de la aplicación presentó un TCA promedio equivalente a 660 segundos mientras que el grupo empírico presentó un promedio de 483 segundos.

Luego de 30 minutos de procedimiento el promedio del grupo de la aplicación se mantuvo en un parámetro aceptable de 484 segundos mientras que el grupo empírico tuvo un promedio de 401 segundos, quedando por debajo del tiempo fijado como seguro en la literatura (480 segundos).

Sin embargo, independientemente del protocolo adoptado en el presente estudio, la heparina logró ser neutralizada, dejando un TCA final dentro de la normalidad fisiológica, lo que demuestra que ambas metodologías pueden ser adoptadas durante el procedimiento.

## CONCLUSIONES

En vista de los resultados presentados en el presente estudio, fue posible notar que la automatización del protocolo Bull presenta una mayor estabilidad de heparinización incluso con dosis más bajas en comparación con el grupo empírico. Este hecho refuerza que el soporte gráfico y matemático que la aplicación provee trae seguridad al profesional responsable, brindándole la certeza de que está dando una dosis necesaria para alcanzar el objetivo en esa situación particular, y así no dar una sobre o subdosis al paciente. Cabe mencionar que entre los cálculos realizados por la aplicación y los realizados manualmente a través de las gráficas existió una similitud del 95%. De hecho, la aplicación mostró gran practicidad en la ejecución del protocolo Bull, pero deben continuar los estudios para estandarizarla para todos los pacientes sin restricción.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol.* 2008;141(6):757-63.
2. Bangham DR, Woodward PM. A collaborative study of heparins from different sources. *Bull World Health Organ.* 1970;42(1):129-49.
3. Yang L, Manithody C, Qureshi SH, Rezaie AR. Contribution of exosite occupancy by heparin to the regulation of coagulation proteases by antithrombin. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):277-83.
4. Wagenvoort R, Al Dieri R, Van DG, Beguin S, Hemker HC. Linear diffusion of thrombin and factor Xa along the heparin molecule explains the effects of extended heparin chain lengths. *Thromb Res.* 2008;122(2):237-45.
5. Funk DMA. Coagulation assays and anticoagulant monitoring. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:460-5.
6. Griffith GC, Nichols G Jr, Asher JD, Flanagan B. Heparin Osteoporosis. *JAMA.* 1965;193:91-4.
7. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;326(15):975-82.
8. Marciniak E. Factor Xa inactivation by antithrombin III: Evidence for biological stabilization of factor Xa by factor V-phospholipid complex. *Br J Haematol.* 1973;24(3):391-400.
9. Olivier CB, Weik P, Meyer M, Weber S, Anto-Michel N, Diehl P, et al. TRAP-induced platelet aggregation is enhanced in cardiovascular patients receiving dabigatran. *Thromb Res.* 2016;138:63-8.
10. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):674-84.
11. Alexander JH. Apixaban, an oral, direct, selective factor xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: Results of the apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (APPRaise) trial. *Circulation.* 2009;119(22):2877-85.
12. Théroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J-G, Joly P, Lévy G, et al. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *N Engl J Med.* 1988;319(17):1105-11.
13. Bianchini P, Osima B, Parma B, Nader HB, Dietrich CP, Casu B, Torri G. Fractionation and structural features of two heparin families with high antithrombotic, antilipemic and anticoagulant activities. *Arzneimittelforschung.* 1985;35(8):1215-9.
14. Nugent MA. Heparin sequencing brings structure to the function of complex oligosaccharides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(19):10301-3.
15. Furugohri T, Sugiyama N, Morishima Y, Shibano T. Antithrombin-independent thrombin inhibitors, but not direct factor Xa inhibitors, enhance thrombin generation in plasma through inhibition of thrombin-thrombomodulin-protein C system. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1076-83.
16. Heinrich D, Gorg T, Schulz M. Effects of unfractionated and fractionated heparin on platelet function. *Haemostasis.* 1988;18(Suppl 3):48-54.

Fecha de recepción: 01/02/2023

Fecha de aceptación: 24/04/2023