

Efecto de la heparina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

INTRODUCCIÓN

El concepto de perfusión de sangre a órganos y tejidos para mantenerlos con vida se remonta a principios del siglo XIX, con trabajos como los de Jean LeGallois y Brown-Sequard que introducían sangre «oxigenada» en órganos aislados. A partir de 1931 el Dr. John Gibbon Jr. concibe la idea de sacar la sangre venosa de un paciente, oxigenarla, extraer el dióxido de carbono y reintroducirla de nuevo en las arterias del paciente. Comienza aquí el desarrollo de lo que hoy entendemos por circulación extracorpórea, con todos los progresos llevados a cabo en 85 años de evolución científica y tecnológica sorprendentes. En 1953 el Dr. Gibbon realiza la primera cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) con éxito, dando lugar a una intensa actividad y desarrollo en esta área, realizándose el primer trasplante de corazón en humanos en 1967.

La heparina fue descubierta en 1916. En los años 20 se comenzó a utilizar a nivel clínico y en 1935 se iniciaron ensayos clínicos en desórdenes trombóticos. En 1937 se descubrió que la protamina neutralizaba los efectos anticoagulantes de la heparina. Gibbon describió en 1939 la utilización de la heparina para inducir la anticoagulación durante la CEC en sus experimentos con animales, y la protamina para revertir este efecto.

Desde entonces muchas cosas han cambiado en la práctica de la perfusión, pero la utilización de heparina y protamina se mantiene vigente en la actualidad.

La dosis de heparina más utilizada para iniciar la CEC es de 3 mg/kg, para conseguir un tiempo de coagulación activada (TCA) mayor de 480 s, recomendado por Bull en 1975¹. Actualmente se describen nuevos protocolos de anticoagulación con dosis menores de heparina y su manejo con TCA inferiores, siendo suficientes para inducir una anticoagulación profunda y disminuir los efectos de la heparina sobre la activación de la fibrinólisis y las plaquetas.

No existe en la literatura consenso en cuanto a qué dosis de heparina es más eficaz y segura durante la CEC, en términos de minimización de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. El problema bajo el que se fundamenta el estudio es establecer los efectos durante la CEC en cirugía cardíaca de dos dosis diferentes de heparina, para el mantenimiento de la anticoagulación y sus resultados posoperatorios.

OBJETIVOS

Comparar la eficacia y seguridad de dos dosis de heparina, 2 mg/kg y 3 mg/kg, expresado en términos de:

- INR y ratio de tromboplastina posoperatorios.



Miguel Ángel Parada Nogueiras
Dr. Perfusionista. Servicio de Cirugía Cardíaca
Complejo Asistencial Universitario de León

Correspondencia:
Miguel Ángel Parada Nogueiras
Complejo Asistencial Universitario de León
Oquirófano de Cirugía Cardíaca
C/ Altos de Nava S/N
24071, León
miguelxino@hotmail.com

Recibido: noviembre de 2015
Aceptado: febrero de 2016

- Sangrado posquirúrgico.
- Necesidad de transfusiones.
- Diferencias posquirúrgicas en el recuento de plaquetas y fibrinógeno.
- Tiempo de estancia en el Servicio de Reanimación Cardíaca (REA) y tiempo de ingreso hospitalario total.
- Complicaciones neurológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Está formado por dos grupos, a uno se le administra una dosis de heparina para anticoagulación durante CEC de 2 mg/kg, grupo 2 mg, y a otro 3 mg/kg, grupo 3 mg.

El estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), desde enero de 2009 a agosto de 2012.

El muestreo se realiza recogiendo de forma consecutiva a todos los pacientes que son intervenidos de cirugía cardíaca en el CAULE, eliminando a los que cumplan los criterios de exclusión.

Se establecieron como criterios de exclusión los siguientes:

- Cirugía de urgencia.
- Cirugía con parada circulatoria.
- Cirugía cardíaca previa.
- Pacientes a los que no se administra heparina como anticoagulante durante la CEC.

El tamaño muestral es de 1205 pacientes, de los cuales 112 fueron excluidos (7 pacientes por tratarse de cirugías urgentes, 28 por llevarse a cabo parada circulatoria, 74 por presentar cirugías cardíacas previas y 3 por no administrarse heparina como anticoagulante durante la CEC). Finalmente el grupo 2 mg queda representado por 518 pacientes y el grupo 3 mg por 575.

La asignación de los pacientes a un grupo u otro dependió del perfusionista que realizó la CEC. Un equipo de perfusionistas utiliza en su rutina de trabajo de 2 mg/kg de heparina y otro grupo 3 mg/kg. Los perfusionistas trabajamos en turnos rotatorios aleatorios, con lo que la asignación de los pacientes a cada grupo es al azar.

Para el estudio estadístico los resultados se expresaron en forma de porcentajes para las variables cualitativas. En cuanto a las variables cuantitativas se aplicó el test normalidad de Kolmogorov-Smirnov (Tabla I) y se consideraron distribuidas normalmente aquellas variables cuya significación asintótica bilateral fue mayor o igual de 0,05 y se expresaron como media \pm desviación estándar. El resto se expresaron como medianas y amplitud intercuartil (AI).

Para comparar las variables cuantitativas con distribución normal se empleó la prueba paramétrica t de Student para muestras independientes, y las variables no gaussianas

se compararon con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron tablas de contingencia y se calculó el estadístico Chi-cuadrado de Pearson. Para validar los resultados en términos de significación se utilizó un nivel de confianza de 95% y se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$.

VARIABLES

Las variables son recogidas por los facultativos y perfusionistas que atienden al paciente, y fueron retrospectivamente extraídas a una tabla estandarizada de elaboración específica para este estudio con el programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, EEUU). Este programa informático también se utilizó para la elaboración de los gráficos expuestos en el apartado de resultados.

Las variables se almacenaron en una base de datos creada con el programa estadístico SPSS Statistics 17 para Windows (IBM, Chicago, EEUU), con el que se realizaron las pruebas estadísticas del estudio.

Variable independiente: dosis de heparina utilizada, 2 mg/kg y 3 mg/kg.

Variables demográficas: edad, género, índice de masa corporal (IMC).

Variables clínicas: diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal aguda prequirúrgica (IRA preq), enfermedad cerebrovascular prequirúrgica (ECV preq), tipo de set de CEC, tipo de cirugía, tiempo de CEC, TCA (basal, posheparina, inicio de CEC, fin de CEC y final) y dosis de heparina administrada durante la CEC.

Variables relacionadas con parámetros clínicos: hemoglobina, INR, ratio de tromboplastina, plaquetas y fibrinógeno pre y posquirúrgicos, diferencia de plaquetas y diferencia de fibrinógeno (diferencia entre pre y posquirúrgicos).

Variables relacionadas con el sangrado posquirúrgico: sangrado a las 6 horas y final (retirada de drenajes torácicos).

Variables dependientes relacionadas con transfusiones de derivados sanguíneos: transfusión de concentrados de hematíes (CH), de plaquetas y de plasma fresco congelado (PFC).

Variables relacionadas con el posoperatorio: reintervención por sangrado posquirúrgico, IRA posquirúrgica (IRA posq), complicaciones neurológicas (accidente cerebrovascular agudo y/o accidente isquémico transitorio), tiempo de estancia en REA y en el Servicio de Cirugía Cardíaca, mortalidad hospitalaria.

PREPARACIÓN INTRAOPERATORIA

Cuando los pacientes llegan al quirófano se confirma la identidad y se canaliza una vía venosa periférica iniciando-

se administración de sueroterapia y antibioterapia profiláctica según protocolo. Se conecta una manta térmica a un intercambiador de temperatura a 37°C para evitar hipotermia y se monitoriza la frecuencia cardiaca y electrocardiograma (ECG) de 5 derivaciones, oximetría de pulso y presión arterial invasiva, utilizando como acceso de elección la arteria radial izquierda y tomándose una muestra de sangre para realizar gasometría y TCA basal.

La realización de la inducción anestésica está protocolizada utilizando midazolam (0,07 mg/kg), fentanilo (4 µg/kg), etomidato (3,5 mg/kg) y cisatracurio (0,2 mg/kg). Se procede a la intubación orotraqueal y conexión al equipo de ventilación mecánica.

A continuación se lleva a cabo la canulación de una vía venosa central con catéter trilumen, siendo el abordaje electivo el de vena yugular derecha interna. Con este mismo abordaje se realiza canalización de introductor de 8.5 French, realizándose monitorización con catéter de arteria pulmonar Swan-Ganz a criterio del anestesiólogo, siendo indicaciones la hipertensión pulmonar y la disfunción de cavidades derechas cardiacas.

El mantenimiento anestésico se realiza con gases anestésicos (sevoflurano) y remifentanilo en perfusión continua por vía venosa periférica a las dosis indicadas para cada paciente. Como monitorización de la profundidad anestésica se utiliza el índice bispectral (BIS), con valores entre 0 y 100, siendo el rango objetivo de 40 a 60.

Después se introduce una sonda vesical con sensor de temperatura, para control de diuresis y temperatura durante el intra y posoperatorio.

ROL DEL PERFUSIONISTA

Se procede al montaje del set de CEC de Maquet® con oxigenador Quadrox-i Adult® y recubrimiento biocompatible Bioline® y de SorinGroup® con oxigenador D-903 Avant V® y recubrimiento biocompatible PHISIO®. La distribución de los equipos sigue un criterio temporal.

El cebado del circuito se realiza con 500 ml solución coloidal, Gelafundina®, 1000 ml de solución cristaloides, Ringer Lactato®, 100 ml de Manitol® 20% y 50 mg de heparina (Heparina sódica 5%, Hospira Prod. Farm y Hosp S.L. España).

El perfusionista antes de iniciar la CEC valora la historia clínica del paciente y completa el registro y la gráfica de CEC calculando los parámetros principales que necesita para su manejo. Tras el montaje y cebado de la bomba se realiza sistemáticamente un «check-list» estandarizado de perfusión que asegura el correcto montaje y funcionamiento de la bomba de CEC. Así mismo, se calcula la heparina y el antifibrinolítico (ácido tranexámico) a administrar, se preparan y se entregan al anestesiólogo para su administración por vía intravenosa.

La dosis de ácido tranexámico administrada es de 20 mg/kg dosis de carga antes de iniciar la esternotomía media

y dosis de mantenimiento de 2 mg/kg/h administradas IV. Se inicia la dosis de mantenimiento al iniciar la CEC y se detiene al finalizar la CEC.

Durante la cirugía, el cirujano indica el momento de anticoagular al paciente, instante en que el anestesiólogo infunde la dosis seleccionada por vía venosa central. A los 5 min se toma una muestra de sangre y se realiza TCA y gasometría de control. Si el valor de TCA es adecuado, superior a 400 s se inicia la CEC.

Durante el tiempo de CEC se realizarán gasometrías y TCA seriados cada 20 min o antes si los resultados no fueran los esperados, para mantener al paciente en condiciones óptimas de anticoagulación, oxigenación y perfusión. La temperatura del paciente se mantiene entre 34-36°C y la presión arterial media (PAM) entre 60-80 mmHg (utilizando vasoconstrictores o vasodilatadores si fuera necesario).

En caso de que el valor de TCA disminuya por debajo del valor que se establece como objetivo, se administra dosis adicional de 25-50 mg de heparina en CEC, repitiendo el control a los 5 min. El grupo de 2 mg aplica la dosis adicional si el valor de TCA es inferior a 350 s y el grupo 3 mg si es inferior a 400 s.

Si el hematocrito del paciente fuese inferior al 25% se valorará la necesidad de transfundir CH.

Tras el pinzamiento aórtico se inicia la protección miocárdica integral tipo Buckberg. La cardioplejia usada es hemática 4:1 y fría (4°C). Se utiliza vía anterógrada y retrógrada. La solución cardiopléjica utilizada es Cardi-Braun Mantenimiento®.

Terminada la CEC el perfusionista finaliza sus registros y calcula la dosis de protamina (Protamina 50 mg sol. Iny. Hospira Prod. Farm. y Hosp. S.L. España) para neutralizar el efecto de la heparina administrada. El cálculo de protamina se realiza según la curva de Bull teniendo en cuenta los TCA basal, TCA posheparina, TCA final de CEC y la dosis de heparina administrada. Al retirar la cánula aórtica, y por indicación del cirujano, el anestesiólogo inicia la administración de protamina. A los 15 min se realiza gasometría de control y TCA. Se espera que el valor del TCA sea similar al basal. En el caso de obtenerse un valor 20% superior al basal se administran 25 mg más de protamina, repitiendo el proceso de control.

Con valores normales de TCA y tras una rigurosa hemostasia se procede al cierre de la herida quirúrgica y a la preparación del paciente para su traslado al servicio de REA.

REANIMACIÓN POSOPERATORIA

Terminada la cirugía el paciente es trasladado al servicio de REA para el seguimiento en el posoperatorio inicial. A su llegada se procede a continuar la monitorización iniciada en quirófano. El paciente permanece sedado y analgesiado, continuándose la perfusión de remifentanilo, utilizándose

como hipnótico propofol o gas anestésico (sevoflurano) en el caso de tratarse de una cirugía de revascularización coronaria. Los controles analíticos rutinarios iniciales serán al ingreso, a las 4, 12 y 24 horas de estancia en REA, obteniéndose hemograma, coagulación, bioquímica con control de enzimas de daño miocárdico y gasometría arterial y venosa con control de valores de lactacidemia.

Para la extubación se establece protocolo de fast-track. Paciente normotérmico con características de estabilidad hemodinámica y débito por los drenajes torácicos inferior a 100 ml/h durante 2 horas consecutivas se procede a iniciar el proceso de extubación. Previamente se administra bolo de analgesia y antiemético, y se valoran las funciones neurológicas. Dentro del protocolo de paciente sin complicaciones, éste es extubado entre 2 y 5 horas después de finalizada la cirugía.

La tolerancia oral a líquidos se inicia a las 4 horas de la extubación. Si ésta es adecuada se pauta dieta cardiológica. La movilización del paciente se inicia a las 24 horas de la cirugía siempre que sea posible. Una vez iniciada la sedación, si el débito por los drenajes torácicos es inferior a 20 ml durante 4 horas y hay ausencia de fugas aéreas, se procede a la retirada de los mismos. La analgesia con remifentanilo se mantiene hasta este momento, continuándose posteriormente con antiinflamatorios por vía oral, y opiáceos de rescate si se precisara. Cumpliendo los criterios de estabilidad hemodinámica, funciones neurológicas conservadas, analíticas en rango de normalidad y tolerancia adecuada, el paciente es dado de alta a planta de Cirugía Cardíaca para proseguir el posoperatorio.

Las características de los pacientes operados son muy heterogéneas, reflejando lo descrito el protocolo de estancia con ausencia de complicaciones posoperatorias. La duración de la estancia en REA está condicionada por los soportes extraordinarios y las complicaciones que puedan aparecer.

Las complicaciones posoperatorias se manejan según los protocolos del Servicio.

RESULTADOS

Descripción de la muestra: 1205 pacientes, de los cuales 112 fueron excluidos. El grupo 2 mg queda representado por 518 pacientes y el grupo 3 mg por 575.

Los valores obtenidos para la edad fueron en el grupo 2 mg una mediana (AI) de 72(15) años y en el grupo 3 mg de 73(15) años. Para describir mejor las muestras se realizó la agrupación de la edad por intervalos (Figura 1).

La distribución según el género fue similar en los grupos comparados con un 63,9% de varones en el grupo 2 mg y un 62,1% en el grupo 3 mg.

Se examinó el IMC para comprobar que no existieran diferencias entre los grupos. La media (\pm SD) calculada para

el grupo 2 mg fue $27,59 \pm 4,11$ kg/m² y para el grupo 3 mg $27,22 \pm 3,97$ kg/m². Se procedió al análisis del IMC agrupado por categorías. Debido a que el porcentaje de frecuencias esperadas inferiores a 5 era superior al 20% se procedió a la unión de dos categorías, «delgadez» con «normopeso» por la anecdótica incidencia de delgadez (0 casos en el grupo 2 mg y 5 en el grupo 3 mg con unas frecuencias dentro del grupo del 0 y 0,5% respectivamente) (Figura 2).

Ambos grupos son homogéneos en cuanto a edad, género e IMC, y por lo tanto comparables, sin presentar diferencias significativas (Tabla II).

VARIABLES CLÍNICAS

Se procedió al análisis de las variables clínicas de ambos grupos para confirmar su homogeneidad. Se objetivaron diferencias significativas en los valores de TCA basal, TCA posheparina, TCA final y en la cantidad de heparina administrada en CEC (Tabla III).

La frecuencia de las variables relacionadas con antecedentes personales como DM, HTA, IRA preq y ECV preq se exponen en la Tabla III, sin hallarse diferencias significativas entre los grupos.

Se evaluó la distribución del tipo de set de CEC en los pacientes, comprobando la homogeneidad en la muestra al emplearse el equipo de Maquet® en un 48,9% de los pacientes del grupo 2 mg y en el 51,9% pertenecientes al grupo 3 mg.

La distribución del tipo de cirugía queda reflejada en la figura 3, sin obtenerse diferencias significativas entre los grupos estudiados. Como puede observarse la más frecuente fue la cirugía valvular que supuso un 35,3% de los casos en el grupo 2 mg y un 36,7% en el grupo 3 mg (Tabla III).

En el tiempo de CEC se halló una mediana (AI) en el grupo 2 mg de 118(59) min versus 124(61) min para el grupo 3 mg, sin obtenerse diferencias significativas. Al realizar el contraste de hipótesis el grado de significación resultante ($p=0,088$) fue cercano al nivel de significación elegido, por lo que se procedió a la agrupación de los tiempos de CEC en cuatro categorías: ≤ 60 min, 61-120 min, 121-180 min y >180 min. Se comprobó que no hubiera diferencias importantes entre los grupos (Figura 4) y, efectivamente, así se confirmó (Tabla III).

Los valores de TCA durante el proceso quirúrgico se evaluaron en diferentes momentos. Se observaron diferencias significativas en los valores de TCA basal, posheparina y final (Tabla III). El TCA basal, antes de la administración de la heparina, fue en el grupo 2 mg de 125(28,5) s versus 110(21) s en el grupo 3 mg ($p=0,001$). El TCA posheparina fue diferente en ambos grupos consecuencia de la diferencia en la dosis de heparina administrada, 380(76) s en el grupo 2 mg versus 434(119) s en el grupo 3 mg ($p<0,001$). Los valores de TCA en CEC no difirieron significativamente entre los dos grupos, ni al inicio ni al final de CEC. El TCA al

inicio de la CEC en el grupo 2 mg fue de 429(99) s y para el grupo 3 mg de 437(108,25) s y el TCA al final de CEC en el grupo 2 mg fue de 404(78) s, resultando para el grupo 3 mg 408,5(68) s.

El TCA final determinado después de la administración de la protamina previo a la salida del paciente de quirófano difiere entre los dos grupos, siendo en el grupo 2 mg de 111(18) s y en el grupo 3 mg 105(14) s ($p < 0,001$).

La cantidad de heparina administrada durante la CEC para mantener unos valores de TCA adecuados durante el procedimiento quirúrgico fue también significativamente diferente en ambos grupos (Tabla III) de manera que el grupo al que se había administrado inicialmente más dosis, precisó posteriormente más dosis adicionales durante la CEC. En el grupo 2 mg se administraron 50(100) mg y en el grupo 3 mg 75(80) mg ($p = 0,008$).

VARIABLES RELACIONADAS CON PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se valoran la hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, INR y ratio de tromboplastina prequirúrgicos sin hallarse diferencias significativas entre los grupos (Tabla IV).

Se valoran los mismos parámetros posquirugía, incluyendo el consumo de plaquetas y fibrinógeno, obteniéndose los resultados expresados en la Tabla V. No se obtuvieron diferencias significativas, excepto en la variable de plaquetas ($p = 0,013$) superiores en el grupo 2 mg y ratio de tromboplastina ($p = 0,033$) más elevado en el grupo 3 mg.

Una vez valorados los resultados analíticos se comprobó si presentaban significación clínica relevante. Para ello se valoró el sangrado posquirúrgico, la cantidad de transfusiones de derivados sanguíneos y las variables posoperatorias relevantes que comentaremos a continuación.

El sangrado posquirúrgico valorado a las 6 horas y a la retirada de los drenajes torácicos fue similar para ambos grupos (Tabla VI). Se procedió a la categorización de la variable para ver si existían diferencias no observadas en los datos absolutos, realizando 4 grupos, 0-500 ml, 501-1000 ml, 1001-1500 ml y >1500 ml. Los resultados hallados no mostraron diferencias significativas (Tabla VI, Figura 5).

En cuanto a las transfusiones de derivados sanguíneos, en el número de pacientes transfundidos con hematíes así como en la cantidad de concentrados administrados (Figura 6) no se obtuvieron diferencias significativas. Tampoco en cuanto al porcentaje de pacientes transfundidos con plaquetas y PFC (Tabla VII).

Durante el posoperatorio se valoran la incidencia de insuficiencia renal aguda, reintervención por sangrado excesivo, complicaciones neurológicas, mortalidad hospitalaria y tiempo de estancia hospitalaria en el Servicio de REA y estancia hospitalaria total en el Servicio de Cirugía Cardíaca. Se comprobó si existían diferencias entre los grupos estudiados (Tabla VIII), obteniéndose diferencias significati-

vas en la IRA, mientras que en el resto de variables no se hallaron diferencias significativas.

DISCUSIÓN

HALLAZGOS REFERENTES A VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Las características demográficas de ambos grupos son similares por lo que podemos considerar homogéneos a ambos grupos al compararlos.

En cuanto a las variables clínicas, se analizaron en primer lugar los datos sobre antecedentes personales de DM, HTA, IRA y ECV, debido a que todos ellos pueden influir sobre los resultados finales, principalmente sobre el sangrado posquirúrgico y con ello sobre las transfusiones de derivados sanguíneos y reintervenciones por sangrado excesivo, sobre la IRA posquirúrgica y complicaciones neurológicas, influyendo todo ello sobre los tiempos de estancia y mortalidad. El número de pacientes intervenidos con alguno de estos antecedentes fue semejante en los dos grupos estudiados sin presentar diferencias significativas.

El tipo de cirugía tampoco presenta diferencias entre los grupos, lo cual podría influir en cuanto a los tiempos de CEC y el sangrado posquirúrgico.

Al comparar el tiempo de CEC se obtiene un valor cercano a la significación estadística ($p = 0,088$), pero la diferencia entre sus medias es de tan sólo 6 min, tiempo clínicamente no significativo en el contexto de una perfusión de prácticamente 120 min de duración media en ambos grupos.

HALLAZGOS REFERENTES AL TCA Y DOSIS DE HEPARINA

Como se ha señalado, el TCA basal de ambos grupos es diferente. El TCA es una prueba automatizada, con una variabilidad en sus resultados de 4-8%, rango que ha sido superado en nuestro caso (12%). Las posibles explicaciones de este hallazgo son el azar (que un grupo tenga de forma casual un TCA basal superior al otro grupo) o el hecho de que la asignación de los pacientes para ambos grupos haya dependido de los perfusionistas que realizan la CEC, y es ese perfusionista el que realiza la medición del TCA durante toda la CEC pudiendo existir diferencias en la ejecución de la prueba. Al manejar la muestra de sangre, ésta debe introducirse en el tubo de ensayo que contiene un activador de la coagulación y un imán que sirve de detector de la formación del coágulo, y agitarse para conseguir la perfecta disolución del activador con la sangre. Al mismo tiempo debe activarse el medidor de TCA, dando inicio al cronómetro que medirá el tiempo que tarde en producirse el coágulo. La existencia de variabilidad en la realización de esta técnica, lleva a que el equipo de perfusionistas que maneja el grupo 2 mg inicie el cronómetro antes de realizar la mezcla en el tubo de ensayo, y el equipo encargado del grupo 3 mg lo ini-

cie en el momento de finalizar la mezcla, lo que puede suponer una diferencia de 10-15 s. Evidentemente, esta variación debe estandarizarse en estudios futuros.

Estas diferencias en la determinación del TCA basal influyen también en las medidas obtenidas en el TCA final, tras la administración de la protamina. Al realizar el cálculo de la protamina según la curva de respuesta de Bull, el objetivo es revertir el efecto de la heparina medido a través de los valores de TCA, que debe retornar a los valores basales. Si en el grupo 2 mg el TCA basal es superior al grupo 3 mg es normal que tras la protaminización el TCA final continúe siendo superior en el grupo 2 mg. Las diferencias encontradas en el TCA final pueden ser explicadas a través del mismo razonamiento, pero también pueden reflejar una mayor alteración del sistema de la coagulación del grupo 2 mg al administrársele menos dosis de heparina para la CEC y activarse más la coagulación, con el subsiguiente consumo de factores. De todas formas, los valores hallados en ambos grupos estarían dentro del rango de la normalidad.

En las variables intra y posoperatorias relacionadas con el TCA, hay diferencias significativas únicamente en el TCA posheparina, siendo mayor en el grupo que recibió la dosis de heparina superior, lo que era de esperar al inducir una mayor anticoagulación. En los TCA tanto al inicio como al final de CEC no se hallaron diferencias entre los grupos. Al inicio de CEC los resultados se igualan lo suficiente como para no obtenerse diferencias significativas, a pesar de que después de la mayor dosis de heparina administrada antes de iniciarse la CEC cabría esperar un resultado diferente, superior en el grupo 3 mg. La hemodilución, el recubrimiento biocompatible de los circuitos y la heparina administrada en la solución de cebado pueden explicar esta tendencia a igualarse los resultados en ambos grupos.

Al referirnos al TCA final de CEC los valores son semejantes, ya que al acercarse el final de la intervención y la finalización de la perfusión se evita la administración de heparina y así disminuir la cantidad de protamina necesaria para revertir su efecto.

Hay diferencias significativas en la cantidad de heparina adicional administrada durante la CEC siendo superior en el grupo que recibió la dosis mayor de heparina. En principio debería ser el grupo 2 mg el que necesitara más dosis adicionales durante la perfusión, pero este resultado está relacionado con el manejo del TCA durante la CEC. Como se comentó en el apartado de material y métodos, para el grupo 2 mg los TCA que se manejan en bomba oscilan entre 350 y 400 s no administrándose heparina hasta que se supera el límite inferior de 350 s, y en el grupo 3 mg los TCA se mantienen entre 400-500 s para mantener una mayor anticoagulación, administrando heparina si el valor es inferior a los 400 s. Esto motiva que se necesite más cantidad de heparina en el grupo de 3 mg.

HALLAZGOS REFERENTES A LA HEPARINIZACIÓN EN CEC

En los inicios de la cirugía cardíaca los protocolos de heparinización se realizaban a dosis fijas. Posteriormente se fueron modificando a favor de protocolos basados en la monitorización del TCA, que se mantienen vigentes en la actualidad, quizás más por inercia y tradición que basado en evidencia científica. Actualmente se puede iniciar una fase basada en la valoración directa de la concentración de heparina en sangre y apoyada por el TCA, para mantener la concentración de heparina constante en sangre durante la CEC.

Es sabido que la coagulación microvascular ocurre durante la CEC y para atenuar este efecto lo mejor es usar dosis elevadas de heparina. El trabajo de Shirota et al³ reflejó que los grupos en los que se usó más cantidad de heparina para mantener una concentración constante en sangre durante la CEC mostraron unas concentraciones de complejo trombina-antitrombina pos-CEC significativamente inferiores al grupo que utilizó menos cantidad de heparina ($170,5 \pm 31,5$ $\mu\text{g/l}$; $424,4 \pm 95,3$ $\mu\text{g/l}$; $p < 0,01$), lo que muestra una mayor eficacia en la supresión de la coagulación al haber una menor producción de trombina. Raivio et al³ observaron que a menor actividad heparínica en CEC, reflejada por menor tiempo de sangrado inducido por protrombinasa y por cantidades menores de complejo anti-Xa, tenían consecuentemente mayores cantidades de fragmento protrombínico 1.2 después de CEC, reflejando la mayor producción de trombina, y requerían más transfusiones de derivados sanguíneos.

Despotis⁴ realizó un estudio en el que se evaluó la utilización de la heparina, mediante la valoración de la anticoagulación con el TCA en un grupo y en otro mediante la concentración plasmática de heparina (CPH), y observó la necesidad de una dosis mayor de anticoagulante en el grupo de CPH (grupo CPH 678 ± 193 UI/kg; grupo TCA 479 ± 90 UI/kg; $p < 0,001$). Los pacientes que recibieron más heparina reflejaron una mejor atenuación del sistema hemostático durante la CEC, con menor producción de trombina manifestada por la menor cantidad de fibrinopéptido A ($p = 0,0002$) y una tendencia a valores inferiores de fragmento protrombínico 1.2 y complejo trombina-antitrombina, una menor fibrinólisis, expuesta por menor cantidad de dímero-D ($p = 0,03$) y una tendencia a valores inferiores de productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y de complejos plasmina-antiplasmina. También se observó un menor consumo de AT III, fibrinógeno y de los factores de la coagulación V y VIII en el grupo CPH. El grupo de TCA necesitó más transfusiones de derivados sanguíneos ($p = 0,03$). También se indicó que los pacientes que presentaron un sangrado excesivo pos-CEC tenían una mayor activación de la fibrinólisis con mayores cantidades de dímero-D y complejos plasmina-antiplasmina, menos cantidad de FV, FX y plaquetas antes de la administración de la protamina, reflejo de la activación del sistema hemostático.

Por otra parte una mayor heparinización puede llevar a un mayor sangrado posquirúrgico. Shuhaibar et al⁵ realizaron un estudio con cuatro grupos de pacientes a los que administraron diferentes dosis de heparina (100, 200, 250 y 300 UI/kg) para alcanzar un TCA objetivo de 480 s. Los grupos que recibieron 250 y 300 UI/kg presentaban un mayor sangrado posquirúrgico que los que recibían una dosis inferior a 200 UI/kg (dosis < 200 UI/kg 8,44 ml/kg; dosis de 250 y 300 UI/kg 9,81 y 10,65 ml/kg respectivamente; $p=0,046$ y $0,0039$), sin haber diferencia entre los grupos de 250 y 300 UI/kg ($p=0,19$). Otro estudio⁶ con 4 grupos, anticoagulados con 300 UI/kg de heparina (A), 300 UI/kg más una infusión de 10000 UI/kg hasta el final de la CEC (B), 600 UI/kg (C) y 600 UI/kg más administración de aprotinina (D), mostró que los grupos B y C presentaron mayor sangrado posquirúrgico a las 5 horas (320, 500, 530 y 260 ml respectivamente) y 24 horas poscirugía (700, 1090, 1170 y 590 ml respectivamente) y recibieron en las primeras 24 horas mayor cantidad de derivados sanguíneos (concentrados de hematíes en ml: 1800, 3000, 3300, 1500 y PFC en ml: 1200, 800, 2400, 800 respectivamente). Khuri et al⁷ expusieron que la heparina induce disfunción plaquetaria y fibrinólisis incluso antes de iniciar la CEC. Tras la administración de heparina se incrementa la concentración de plasmina más de 10 veces ($11,8\pm 9,7$ a $125,4\pm 34,8$ U/l; $p=0,0001$) y de dímero-D ($571,3\pm 297,1$ a $698,5\pm 358,6$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,05$) indicando un aumento de la fibrinólisis. También refleja un aumento del tiempo de sangrado ($6,6\pm 2,1$ a $12,6\pm 4,9$ min; $p=0,00001$) y una disminución del nivel de tromboxano B2 ($11,5\pm 6,69$ a $5,4\pm 1,87$ $\mu\text{g/ml}$; $p=0,00002$) que indican la disfunción plaquetaria. Palmer et al⁸ evaluaron la terapia con heparina durante la CEC en pacientes coronarios y demostraron que TCA menores de 500 s o mayores de 700 s estaban asociados con mayor sangrado posquirúrgico ($p=0,001$). Valores de TCA por debajo de 500 s se asociaron a coagulopatía de consumo por mayor activación del sistema hemostático y valores superiores a 700 s a mayor sangrado posquirúrgico por efecto rebote de la heparina.

Nuestros resultados no confirman estos hallazgos, ya que en ambos grupos el sangrado posquirúrgico no fue significativamente diferente, ni a las 6 horas ($p=0,087$) ni a la retirada de los drenajes torácicos, aproximadamente a las 24 horas ($p=0,536$), no dando lugar a diferencias entre los grupos en cuanto a la transfusión de derivados sanguíneos.

Fromes et al⁹ publicaron un estudio de pacientes sometidos a revascularización cardiaca con mini-CEC, un grupo (HS; 100 pacientes) fue anticoagulado con dosis de heparina estándar 300 UI/kg y un TCA de 429(58) s y en otro grupo se buscaba un TCA objetivo de 300 s (GT; 68 pacientes) obteniéndose finalmente un TCA de 362(40) s para lo cual fue necesaria una dosis de 145 UI/kg. Sus resultados indicaron que el grupo HS presentó un sangrado posquirúrgico a las 6 horas (HS 400(140) ml; GT 310(96) ml); $p=0,01$ y 24

horas (HS 680(176) ml; GT 545(122) ml; $p=0,0007$) superior al grupo que recibió la dosis menor, así como mayor necesidad de transfusiones sanguíneas (HS 32%; GT 15%; $p=0,01$). No hubo eventos tromboembólicos en el circuito de CEC en ningún grupo, ni diferencias en cuanto a morbilidad y mortalidad. Otro dato relevante fue la mayor incidencia de fallo renal en los pacientes con dosis estándar de heparina (HS 18%; GT 4%; $p=0,003$).

Como hemos comentado, nuestros resultados en cuanto al sangrado posquirúrgico y necesidad de transfusiones sanguíneas no confirman los obtenidos por Fromes, al no obtenerse diferencias entre los grupos. En referencia al fallo renal posquirúrgico obtenemos un resultado dispar, al presentar una mayor incidencia de fallo renal el grupo 2 mg. Se comentará con más detenimiento las causas de la IRA posq en los hallazgos referentes a variables clínicas.

Ovrum et al¹⁰ realizaron un estudio en 5954 pacientes intervenidos de revascularización cardiaca con circuitos de CEC con recubrimiento biocompatible heparínico y baja heparinización sistémica con TCA mínimos en CEC de 250 s y dosis de heparina de 150 UI/kg. Los resultados obtenidos fueron: transfusión de derivados sanguíneos 7,2%, tiempo de extubación media 1,7 horas, incidencia de infarto cerebral del 1% y de infarto de miocardio perioperatorio 1,2%, mortalidad a los 30 días del 0,9%, sin registrar ninguna incidencia por coágulos en el circuito de CEC. La media de TCA obtenida durante la CEC fue inferior a 300 s con un tiempo medio de CEC de 53 min. Realizan autotransfusión de sangre de drenajes mediastínicos, recuperando y transfundiendo una media de 600 ml. El tipo de intervención que llevaron a cabo, sólo revascularización coronaria, no es comparable con nuestro estudio en el que tan sólo un 30% de pacientes fueron sometidos a esta cirugía. Los tiempos medios de CEC son inferiores a los obtenidos en este trabajo, ya que las cirugías valvulares y mixtas suelen requerir derivaciones cardipulmonares (DCP) más prolongadas, lo que está relacionado con una mayor disfunción hemostática¹¹. La técnica de recuperación y autotransfusión del sangrado mediastínico no se realiza de forma rutinaria en nuestro hospital, y teniendo en cuenta la cantidad recuperada, puede ser un factor decisivo en el bajo índice de transfusión de derivados sanguíneos.

El control de la anticoagulación mediante el TCA no es la idónea para valorar la cantidad de heparina en sangre, ya que los valores de TCA van aumentando en CEC, mientras que la concentración de heparina va disminuyendo, según se comprueba con métodos como el Hepcon® que evalúa la concentración plasmática de heparina. La correlación entre el TCA y la heparinemia es débil¹².

Mantener la concentración de heparina estable en sangre durante la DCP requiere la administración de dosis adicionales de heparina durante la CEC, a pesar del valor de TCA, que puede estar en los rangos deseados. Esta estabili-

dad en la heparinemia resulta en una menor activación de la coagulación, de la respuesta inflamatoria y del sistema fibrinolítico, demostrado por una reducción en la generación de trombina, dímero-D y elastasa neutrofilica¹³, un menor descenso del factor V y VIII, fibrinógeno, AT y menos transfusiones de productos sanguíneos, lo que lleva a la hipótesis de menor sangrado posquirúrgico, demostrado en algunos estudios^{4, 14, 15} pero refutado por otros⁵.

Con pruebas que valoran la concentración de heparina en sangre durante la CEC, como el Hepcon® se administran mayores dosis de heparina durante la CEC y se ha comprobado también la necesidad de administrar menores dosis de protamina para revertir su efecto^{4, 15, 16}, comparado con valoraciones basadas en el TCA, o en la estrategia de dosis fijas de protamina. La administración de dosis excesivas de protamina puede causar inhibición de la coagulación y agregación plaquetaria, aumentando el riesgo de sangrado¹⁷.

Considerando las nuevas tendencias en cuanto a CEC y administración de heparina, se debe prestar atención al surgimiento de nuevos protocolos de baja heparinización. El uso de menos dosis de heparina y TCA de 250 s, no debe considerarse como una estrategia «aislada» para conseguir mitigar los efectos adversos intrínsecos a la CEC, sino que debe valorarse junto a otros factores relacionados con las alteraciones de la coagulación, la reacción inflamatoria o el daño por isquemia y reperfusión.

Las nuevas estrategias se basan en la unión sinérgica de diferentes factores, que se resumen a continuación^{18, 19, 20, 21}:

- Miniaturización del circuito, con reducción del volumen de cebado y menor superficie de contacto.
- Circuito cerrado.
- Bomba centrífuga.
- Superficies biocompatibles.
- Tratamiento de la sangre aspirada desde el campo quirúrgico (recuperador celular).
- Uso de antifibrinolíticos.
- Normotermia durante la CEC.
- Hemostasia rigurosa por parte del equipo quirúrgico.

Estudios como el de Ovrum et al¹⁰ demuestran que con un circuito biocompatible y una heparinización baja, con TCA de 250 s en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, se obtienen buenos resultados, como ya se ha comentado. Aldea et al²² compararon 2 grupos de pacientes sometidos a cirugía coronaria con circuito biocompatible, sometidos a anticoagulación total con una dosis total de heparina de 25150 UI, o reducida utilizando 10776 UI, manteniendo TCA superiores a 450 s o TCA superiores a 250 s respectivamente, usando el Hepcon® para evaluar la heparinemia. Se observaron mejores resultados en los pacientes con menor dosis de heparina con una reducción en las transfusiones de concentrados de hematíes ($p=0,027$) y plaquetas ($p=0,04$) y en la estancia hospitalaria ($p=0,05$). También obtuvieron los valores de complejo trom-

bina-antitrombina y de fragmento protrombínico 1.2, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos.

Nilsson et al²³ utilizaron minicircuitos en pacientes coronarios y compararon los resultados entre un protocolo de baja heparinización (BH) y uno con heparinización total (HT), con TCA superiores a 250 s y TCA superiores a 420 s respectivamente, controlados con Hepcon®, administrando 12740 ± 3490 UI de heparina en el grupo de BH y 29465 ± 6483 UI en el de HT. Se demostró una menor necesidad de transfusiones de hematíes ($p=0,046$), menor estancia en la unidad de reanimación posoperatoria ($p=0,02$), mejor movilización (evaluada según las actividades que consigue realizar el paciente) con menos dolor (registrado a través de una escala análoga visual de 100 mm, $p=0,019$) y menos necesidad de aporte de oxígeno en el grupo de BH ($p=0,034$).

Hay que considerar que son pacientes coronarios y en este tipo de cirugía no se usan aspiradores de cavidades, el sangrado en el campo quirúrgico es menor que en otras cirugías, y esta sangre aspirada es tratada mediante el recuperador celular antes de ser administrada de nuevo al paciente. Es importante considerar que la interfase sangre-aire se elimina con el uso de minicircuitos o circuitos cerrados. Parece haber mejores resultados en los pacientes coronarios con baja heparinización, pero no hay estudios suficientes referidos a otro tipo de cirugías, en las que la activación plaquetaria, de la coagulación y la respuesta inflamatoria son más intensas debido al mayor tiempo de CEC, uso de circuitos abiertos, mayor sangrado en campo operatorio con aspiración directa al reservorio de cardiología y utilización de aspiradores de cavidades, aumentando la interfase sangre-aire y sometida al traumatismo de las bombas de rodillo.

La valoración de factores como la succión de cardiología puede proporcionar nuevos mecanismos para conseguir mejores resultados en CEC, disminuyendo la activación de la coagulación, la formación de trombina, la activación plaquetaria, la respuesta inflamatoria y la fibrinólisis, lo que disminuirá el sangrado perioperatorio y la necesidad de transfusiones²⁴.

HALLAZGOS REFERENTES A PARÁMETROS ANALÍTICOS

Las estimaciones de variables analíticas sanguíneas antes de la cirugía no presentan diferencias entre los dos grupos.

Al observar estas variables después de la intervención no se obtuvieron diferencias significativas relevantes, excepto en las variables plaquetas y RT ($p=0,013$ y $p=0,033$ respectivamente).

El conteo de plaquetas es inferior en el grupo 3 mg lo que se puede considerar producido por el efecto de la mayor cantidad de heparina administrada que activa las plaquetas aumentando su consumo y grado de disfunción en la formación del coágulo. Al observar la diferencia de plaquetas entre

las obtenidas antes y después de la cirugía, para estimar su consumo, ésta es mayor en el grupo 3 mg pero la diferencia es mínima comparada con el grupo 2 mg (70×10^3 (60×10^3) en el grupo 2 mg. versus 71×10^3 (59×10^3) en el grupo 3 mg). A pesar de existir una diferencia significativa en la cantidad de plaquetas posquirúrgicas ($p=0,013$), el número total se mantiene dentro de los valores normales (en el grupo 2 mg es de 121×10^3 (60,5) y en el grupo 3 mg 114×10^3 (54)) y por lo tanto no presenta repercusión para inducir efectos clínicos.

El RT también obtiene un valor de p significativo ($p=0,033$) pero observando el resultado final en el grupo 2 mg 1,05 (0,29) y en el grupo 3 mg 1,10 (0,29) son valores que se encuentran dentro del rango considerado normal (entre 0,8 y 1,2) que no aportan relevancia clínica en cuanto al estado de coagulación del paciente.

HALLAZGOS REFERENTES A VARIABLES CLÍNICAS

En cuanto a las variables clínicas posquirúrgicas no se encontraron diferencias en cuanto al sangrado, ni a las 6 horas ni total.

Las transfusiones de derivados sanguíneos (CH, plaquetas y PFC) fueron similares para los dos grupos al igual que la necesidad de reintervención por sangrado excesivo, complicaciones neurológicas y mortalidad hospitalaria. Los datos de estancia en el Servicio de REA, así como la estancia hospitalaria total fueron prácticamente iguales en los grupos estudiados.

Cabe mención aparte la variable IRA posquirúrgica, en la que sí se observan diferencias significativas ($p=0,006$), con una mayor incidencia en el grupo 2 mg. La IRA después de la cirugía cardiaca con CEC tiene una incidencia de hasta el 30%²⁵, siendo muy variable entre los diferentes estudios fundamentalmente por la gran variabilidad de definiciones que se han contemplado para este evento. Los principales factores con los que se relaciona la IRA después de cirugía cardiaca con CEC los podemos resumir en^{25, 26, 27, 28}:

- Preoperatorios: edad mayor de 65 años, género femenino, disfunción renal con creatinina sérica superior a 1,2 mg/dl, uso de diuréticos, diabetes mellitus o glucosa capilar mayor de 140 mg/dl, HTA, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), anemia, insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, enfermedad vascular periférica, necesidad de soporte vasopresor, necesidad de balón intraaórtico de contrapulsación (BCIA) y exposición a fármacos neurotóxicos (contrastes, antibióticos, etc).
- Intraoperatorios: cirugía urgente o emergente, tipo de cirugía (con mayor riesgo si es combinada), cirugía cardiaca previa, tiempo de cirugía, tiempo de CEC, tiempo de pinzamiento aórtico, PAM en CEC, grado de hemodilución, grado de hipotermia, hematocrito

inferior a 25%, flujo no pulsátil, hemólisis con liberación de hemoglobina, uso de BCIA, mediadores inflamatorios y micro- macroembolismos.

Los microembolismos pueden ser de partículas gaseosas o sólidas. Los émbolos de partículas sólidas podrían formarse por una anticoagulación inadecuada, ya que la agregación plaquetaria y de células sanguíneas ocurren durante la CEC, por micropartículas lipídicas o por liberación de fragmentos ateroscleróticos durante el pinzamiento/despinzamiento aórtico. También se pueden formar durante el uso de los aspiradores de campo²⁸.

- Posoperatorios: estados de hipovolemia, hipotensión, necesidad de soporte vasopresor, bajo gasto cardiaco, presión venosa central disminuida y SRIS.

Basado en estos datos se desarrolló un sistema de puntuación para predecir el riesgo de IRA en CEC, presentado en la tabla IX, demostrando su validez^{29,30}. Los pacientes que presentaban una puntuación entre 0-2 tenían un riesgo de lesión renal aguda, que requería para su tratamiento terapia de reemplazo renal durante el posoperatorio, de 0,4%, mientras que los pacientes con puntuaciones entre 913, el riesgo aumentaba al 21,5%.

Para definir claramente la lesión renal aguda se desarrolló la clasificación RIFLE durante la Segunda Conferencia de Consenso de ADQI celebrada en Vicenza en 2002³¹. La severidad de disfunción renal así establecida viene definida por:

- R- Riesgo (Risk): incremento de la creatinina sérica de 1,5 veces del valor basal o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 25%, con un gasto urinario menor a 5 ml/kg/h durante 6 horas.
- I- Lesión (Injury): incremento de la creatinina sérica de 2 veces del valor basal o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 50%, con un gasto urinario menor a 5 ml/kg/h durante 12 horas.
- F- Fallo (Failure): incremento de 3 veces el valor basal de la creatinina sérica o una disminución en el índice de filtrado glomerular mayor de 75%, o una creatinina mayor de 4 mg/dl con un gasto urinario menor a 3 ml/kg/h sostenido durante 24 horas o anuria durante 12 horas. La definición de lesión renal aguda crónica agudizada entra en esta clasificación.
- L- Pérdida de función renal (Loss): se considera IRA persistente durante más de 4 semanas.
- E- Enfermedad renal terminal (End stage kidney disease): es el fallo renal sostenido durante más de 3 meses.

Esta clasificación ha demostrado ser adecuada para detectar y estratificar la lesión renal aguda después de la cirugía cardiaca, así como establecer su pronóstico^{32,33}.

En este estudio no se controlaron muchas de las variables relacionadas con la IRA al no ser relevantes para el tema principal que se trata. Se consideran fundamentales cuestio-

nes como la presión arterial media, grado de hipotermia, control de hematocrito durante la CEC, SRIS en el posoperatorio, necesidad de administrar vasopresores durante y después de la cirugía, uso de diuréticos o control de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, para poder establecer la causa de la diferencia en IRA posq entre los grupos. Este hallazgo deja una puerta abierta a futuras investigaciones para conocer mejor los factores que la producen en nuestro medio e intentar disminuir su incidencia. En cualquier caso, si la causa fundamental de una mayor incidencia de IRA posq fuera la formación de micro-macroembolismos intravasculares, otros órganos deberían haberse visto afectados también por este motivo, fundamentalmente el sistema nervioso central, mucho más sensible que el tejido renal a esta circunstancia, y la incidencia de ECV posoperatoria no fue diferente entre ambos grupos, como ya se ha comentado.

De todo lo expuesto, así como de los resultados de nuestro estudio, se puede observar que las diferencias en cuanto a la cantidad y el manejo de la heparina para anticoagulación en cirugía cardíaca con CEC continúan siendo notables, y que tras la realización de este trabajo sigue sin haber evidencia a favor de alguna de las diferentes dosificaciones de heparina.

CONCLUSIONES

En cuanto al objetivo principal del estudio podemos concluir que:

- La utilización de una dosis superior de 3 mg/kg de heparina en la anticoagulación de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, en comparación con una dosis inferior de 2 mg/kg no aporta beneficios en cuanto a una mejor protección del sistema de coagulación.
- La utilización de 3 mg/kg de heparina o de 2 mg/kg no implica diferencias significativas en la cantidad de sangrado posquirúrgico.

En cuanto a los objetivos secundarios podemos concluir que:

- El uso de una u otra dosis de heparina no proporciona diferencias en cuanto a la necesidad de transfusiones de derivados sanguíneos.
- El recuento de plaquetas y de fibrinógeno después de la intervención fue parejo en los dos grupos estudiados, sin hallarse una mejor protección del sistema hemostático.
- La administración de una u otra dosis de heparina no implica diferencias clínicamente significativas que disminuyan la estancia posoperatoria en el Servicio de Reanimación Cardíaca, la estancia hospitalaria global o eventos clínicos, como complicaciones neurológicas o mortalidad atribuibles a causas tromboembólicas o hemorrágicas.

Otros hallazgos relevantes del estudio son:

- Existen diferencias significativas en el TCA basal y el final. Las diferencias en el TCA basal son debidas a la distribución de los pacientes en los grupos de estudio de forma aleatoria y explican las diferencia obtenidas en el TCA final, ya que tras la administración de protamina se pretende recuperar el valor del TCA basal.
- Las diferencias significativas obtenidas en IRA posquirúrgica pueden explicarse por otras variables más relevantes en cuanto a la protección renal, que no fueron controladas en esta investigación como son la presión arterial media durante la CEC, temperatura de hipotermia del paciente, valor de hematocrito intraoperatorio y uso de diuréticos, más que como consecuencia de la dosis de heparina utilizada.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Aunque la asignación de cada paciente a los grupos fue aleatoria, el hecho de que cada dosis de heparina estuviera ligada a unos perfusionistas concretos puede haber influido en el manejo de los pacientes y, por tanto, en el resultado de ciertas variables que dependen de su toma de decisiones, como son la transfusión intraoperatoria, o de su forma de trabajar, como se ha comentado previamente con el manejo de los tubos en el momento de la realización de los TCA.

En este estudio se evidencian deficiencias en el control de variables que pueden ser fundamentales para valorar la anticoagulación y el efecto de la heparina, como es la concentración de ATIII de los pacientes. Tampoco se evaluó el uso de terapia antiagregante y/o anticoagulante previa a la cirugía, pudiendo haber existido diferencias entre los grupos. Además de evaluar variables clínicas como el sangrado posquirúrgico o las pruebas de coagulación, INR y ratio de tromboplastina, otras variables como la inhibición del FXa, la formación de complejo trombina-antitrombina o la cantidad de fragmentos de protrombina 1.2 hubieran proporcionado información sobre la inhibición de la coagulación en los pacientes, o la cantidad de dímero-D proporcionaría información sobre la formación de fibrina como resultado último del proceso coagulatorio y de la fibrinólisis.

Controlar la temperatura de los pacientes durante y después de CEC también puede ser considerado en estudios futuros, ya que la hipotermia tiene efectos adversos sobre la coagulación y la función renal, pudiendo empeorar los resultados clínicos.

REFERENCIAS

1. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69:685-9.

2. Shirota K, Watanabe T, Takagi Y, Ohara Y, Usui A, Yasuura K. Maintenance of blood heparin concentration rather than activated clotting time better preserves the coagulation system in hypothermic cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. United States; 2000 Jan;24(1):49–56.
3. Raivio P, Kuitunen A, Petaja J, Ilveskero S, Lassila R. Monitoring high-dose heparinization during cardiopulmonary bypass: a comparison between prothrombinase-induced clotting time (PiCT) and two chromogenic anti-factor Xa activity assays. *Thromb Haemost*. Germany; 2008 Feb;99(2):427–34.
4. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, et al. More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin doping based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost*. 1996;76:902–8.
5. Shuhaibar MN, Hargrove M, Millat MH, O'Donnell A, Aherne T. How much heparin do we really need to go on pump? A rethink of current practices. *Eur J Cardiothorac Surg*. England; 2004 Nov;26(5):947–50.
6. Boldt J, Schindler E, Osmer C, Wittstock M, Stertmann WA, Hempelmann G. Influence of different anticoagulation regimens on platelet function during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. England; 1994 Nov;73(5):639–44.
7. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. United States; 1995 Oct;60(4):1008–14.
8. Palmer K, Ridgway T, Al-Rawi O, Poullis M. Heparin therapy during extracorporeal circulation: deriving an optimal activated clotting time during cardiopulmonary bypass for isolated coronary artery bypass grafting. *J Extra Corpor Technol*. United States; 2012 Sep;44(3):145–50.
9. Fromes Y, Daghighdijan K, Caumartin L, Fischer M, Rouquette I, Deleuze P, et al. A comparison of low vs conventional-dose heparin for minimal cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass grafting surgery. *Anaesthesia*. England; 2011 Jun;66(6):488–92.
10. Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, Skeie B, Ringdal MAL, Istad R, et al. Heparinized cardiopulmonary bypass circuits and low systemic anticoagulation: an analysis of nearly 6000 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. United States; 2011 May;141(5):1145–9.
11. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CWJ, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. United States; 1996 Jan;82(1):13–21.
12. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. United States; 1994 Dec;108(6):1076–82.
13. Koster A, Fischer T, Praus M, Haberkzettel H, Kuebler WM, Hetzer R, et al. Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management. *Anesthesiology*. United States; 2002 Oct;97(4):837–41.
14. Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. United States; 1994 Jan;107(1):271–9.
15. Pappalardo F, Franco A, Crescenzi G, De Simone F, Torracca L, Zangrillo A. Anticoagulation management in patients undergoing open heart surgery by activated clotting time and whole blood heparin concentration. *Perfusion*. England; 2006 Dec;21(5):285–90.
16. Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. United States; 1995 Jul;110(1):36–45.
17. Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH. Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. United States; 1998 Oct;87(4):781–5.
18. Sakwa MP, Emery RW, Shannon FL, Altshuler JM, Mitchell D, Zwada D, et al. Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. United States; 2009 Feb;137(2):481–5.
19. Castiglioni A, Verzini A, Pappalardo F, Colangelo N, Torracca L, Zangrillo A, et al. Minimally invasive closed circuit versus standard extracorporeal circulation for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. Netherlands; 2007 Feb;83(2):586–91.
20. Perthel M, El-Ayoubi L, Bendisch A, Laas J, Gerigk M. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg*. Germany; 2007 Jun;31(6):1070–5; discussion 1075.
21. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J*. United States; 2006 Jan;151(1):198.
22. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM, Treanor P, Osman A, Patalis E, et al. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Ann Thorac Surg*. United States; 1998 Feb;65(2):425–33.
23. Nilsson J, Scicluna S, Malmkvist G, Pierre L, Algotsson L, Paulsson P, et al. A randomized study of coronary

artery bypass surgery performed with the Resting Heart System utilizing a low vs a standard dosage of heparin. *Interact Cardiovasc Thorac Surg. England*; 2012 Nov;15(5):834-9.

24. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, et al. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomyotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg. United States*; 2002 Apr;123(4):742-55.
25. Elahi M, Asopa S, Pflueger A, Hakim N, Matata B. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 May;35(5):854-63.
26. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* Jan;23(1):3-18.
27. Ranucci M. Perioperative renal failure: hypoperfusion during cardiopulmonary bypass? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007 Dec;11(4):265-8.
28. Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006 Jul;21(4):209-13.
29. Thakar C V, Arrigain S, Worley S, Yared J-P, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jan;16(1):162-8.
30. Thakar C V, Liangos O, Yared J-P, Nelson DA, Hariachar S, Paganini EP. Predicting acute renal failure after cardiac surgery: validation and re-definition of a risk-stratification algorithm. *Hemodial Int* 2003 Apr 1;7(2):143-7.
31. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
32. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Bronden B, Bjursten H. Incidence, dynamics, and prognostic value of acute kidney injury for death after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(2):800-7.
33. Nina VJ da S, Matias MM, Brito DJ de A, Figueiredo Neto JA de, Coutinho LB, Rodrigues RF, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting: assessment using RIFLE and AKIN criteria. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013 Jun;28(2):231-7.

Figura 1. Distribución de pacientes por edad y grupo de tratamiento

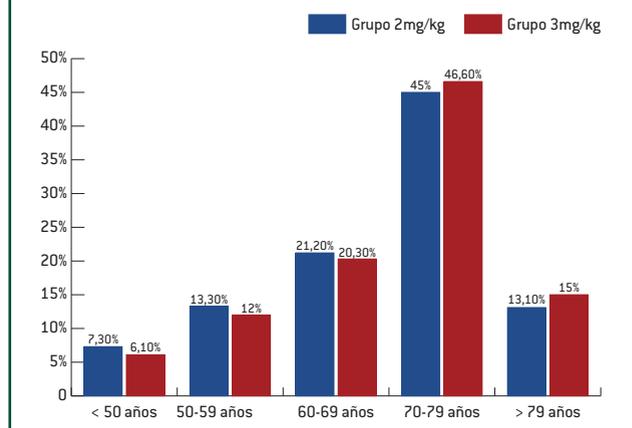


Figura 2. Distribución de pacientes por IMC y grupo de tratamiento

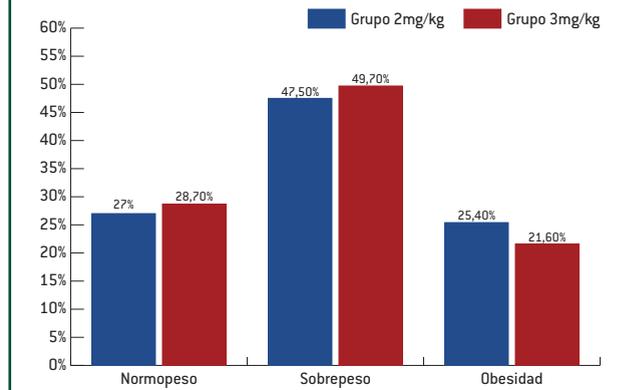


Figura 3. Distribución de pacientes por tipo de cirugía y grupo de tratamiento

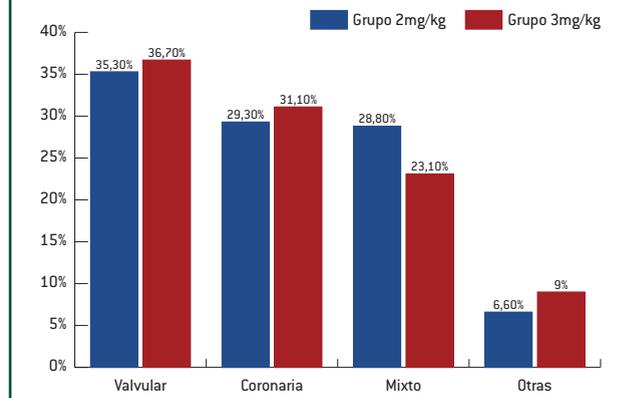


Figura 4. Distribución de pacientes por tiempo de CEC y grupo de tratamiento

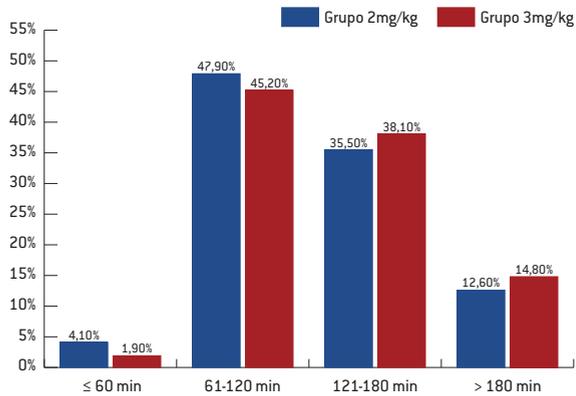


Figura 5. Distribución de pacientes por sangrado posquirúrgico final y grupo de tratamiento

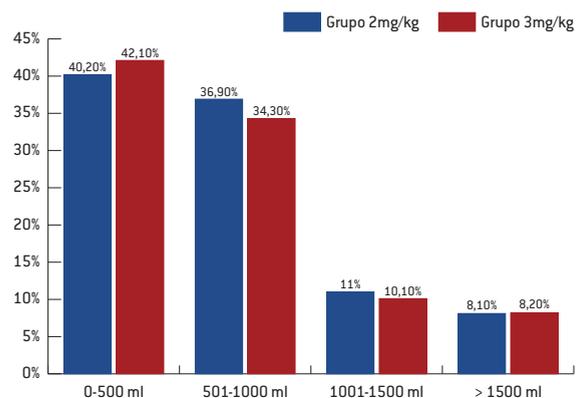


Figura 6. Distribución de pacientes por cantidad de CH transfundidos y grupo de tratamiento

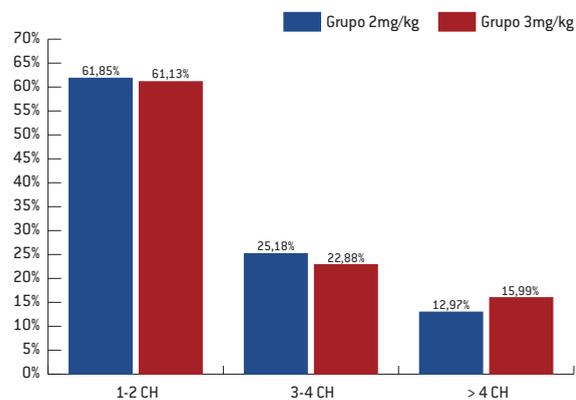


Tabla I. Prueba de Kolmogorov-Smirnov

	grupo 2 mg		grupo 3 mg	
	Z de K-S	Sig. Asintót. (bilateral)	Z de K-S	Sig. Asintót. (bilateral)
Edad	3,242	0	3,525	0
IMC	1,17	0,129	0,939	0,341
Tiempo de CEC	1,792	0,003	2,029	0,001
HB preQ	1,199	0,113	1,047	0,223
Plaquetas preQ	1,887	0,002	1,883	0,002
Fibrinógeno preQ	1,538	0,018	2,352	0
INR preQ	7,873	0	7,53	0
Ratio TP preQ	4,271	0	4,247	0
HB posQ	1,19	0,118	1,213	0,105
Plaquetas posQ	1,947	0,001	2,182	0
Fibrinógeno posQ	1,853	0,002	2,071	0
INR posQ	1,689	0,007	2,533	0
Ratio TP posQ	2,67	0	3,135	0
Diferencia de Plaquetas	1,453	0,029	1,648	0,009
Diferencia de Fibrinógeno	1,532	0,018	1,828	0,003
TCA basal	1,138	0,15	1,433	0,033
TCA posheparina	1,977	0,001	2,114	0
TCA inicio de CEC	2,283	0	2,199	0
TCA fin de CEC	2,75	0	2,169	0
TCA final	2,323	0	2,285	0
Heparina extra en CEC	4,801	0	4,169	0
Sangrado posQ 6 horas	3,738	0	4,105	0
Sangrado posQ total	4,584	0	4,37	0
Transfusión de CH	6,206	0	5,655	0
Tiempo de ingreso REA	6,679	0	6,47	0
Estancia hospitalaria total	7,299	0	5,895	0

Tabla II. Variables demográficas

Variables demográficas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
Edad [años, mediana; AI]	72; 15	73; 15	U de Mann-Whitney	0,162
Edad (% A/B/C/D/E) ¹	7,3/13,3/21,2/45/ 13,1	6,1/12/20,3/46,6/ 15	Chi cuadrado	0,750
Género (% masc.)	63,9	62,1	Chi cuadrado	0,536
IMC (kg/m ² , media±SD)	27,59 ± 4,11	27,22 ± 3,97	T de Student	0,134
IMC (% F/G/H) ²	27/47,5/25,4	28,7/49,7/21,6	Chi cuadrado	0,336

¹ A= <50 años, B= 50-59 años, C= 60-69 años, D= 70-79 años, E= >79 años.

² F= normopeso, G= sobrepeso, H= obesidad.

Tabla III. Variables clínicas

Variables demográficas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
Diabetes (% Sí)	28,4	26,2	Chi cuadrado	0,420
HTA (% Sí)	61	61	Chi cuadrado	0,989
IRA preq (% Sí)	19,2	16,6	Chi cuadrado	0,269
ECV preq (% Sí)	6,9	7,9	Chi cuadrado	0,525
Sets de CEC (% Maquet®)	48,9	51,9	Chi cuadrado	0,931
Tipo de cirugía (% A/B/C/D) ¹	35,3/29,3/28,8/6,6	36,7/31,1/23,1/9,0	Chi cuadrado	0,116
Tiempo de CEC [min, mediana; AI]	118; 59	124; 61	U de Mann-Whitney	0,088
Tiempo de CEC (% E/F/G/H) ²	4,1/47,9/35,5/12,6	1,9/45,2/38,1/14,8	Chi cuadrado	0,103
TCA basal [segundos, mediana; AI]	125; 28,5	110; 21	U de Mann-Whitney	0,001
TCA posheparina [segundos, mediana; AI]	380; 76	434; 119	U de Mann-Whitney	0,001
TCA Inicio CEC [segundos, mediana; AI]	429; 99	437,5; 108,25	U de Mann-Whitney	0,162
TCA fin de CEC [segundos, mediana; AI]	404; 78	408,5; 68	U de Mann-Whitney	0,521
TCA final [segundos, mediana; AI]	111; 18	105; 14	U de Mann-Whitney	0,001
Heparina en CEC (mg, mediana; AI)	50; 100	75; 80	U de Mann-Whitney	0,008

¹ A= valvular, B= coronaria, C= mixta, D= otras.

² E= ≤60 min, F= 61-120 min, G= 121-180 min, H=>180 min.

Tabla IV. Variables dependientes relacionadas con parámetros analíticos prequirúrgicos

Variables analíticas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
Hemoglobina [g/dl, media±SD]	13,49 ± 1,68	13,52 ± 1,68	T de Student	-0,230
Plaquetas x10 ³ [n/ml, mediana; AI]	196; 75	190; 72	U de Mann-Whitney	0,312
Fibrinógeno [mg/dl, mediana; AI]	453; 137,5	453; 134	U de Mann-Whitney	0,653
INR [mediana; AI]	1,08; 0,21	1,10; 0,39	U de Mann-Whitney	0,292
Ratio de Tromboplastina [mediana; AI]	1,02; 0,20	1,02; 0,27	U de Mann-Whitney	0,818

Tabla VI. Variables dependientes relacionadas con el sangrado posquirúrgico

Variables clínicas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
Sangrado 6h [ml, mediana; AI]	220; 160	210; 150	U de Mann-Whitney	0,087
Sangrado final [ml, mediana; AI]	565; 512	550; 481,25	U de Mann-Whitney	0,536
Sangrado final (% A/B/C/D) ¹	40,2/36,9/11/8,1	42,1/34,3/10,1/8,2	Chi cuadrado	0,670

¹ A=<500 ml, B=501-1000 ml, C=1001-1500 ml, D=>1500 ml.

Tabla V. Variables dependientes relacionadas con parámetros analíticos posquirúrgicos

Variables analíticas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
Hemoglobina [g/dl, media±SD]	9,52±1,44	9,42±1,39	T de Student	0,243
Plaquetasx10 ³ [n/ml, mediana; AI]	121; 60,5	114; 54	U de Mann-Whitney	0,013
Dif plaq [n/ml, mediana; AI]	70x10 ³ ; 60x10 ³	71x10 ³ ; 59x10 ³	U de Mann-Whitney	0,373
Fibrinógeno [mg/dl, mediana; AI]	319,5; 129	316; 95,5	U de Mann-Whitney	0,774
Dif fibrinog [mg/dl, mediana; AI]	123; 90	128; 83,5	U de Mann-Whitney	0,191
INR [mediana; AI]	1,35; 0,27	1,35; 0,31	U de Mann-Whitney	0,342
Ratio de Tromboplastina [mediana; AI]	1,05; 0,29	1,10; 0,29	U de Mann-Whitney	0,033

Tabla VII. Variables dependientes relacionadas con las transfusiones de derivados sanguíneos

Variables clínicas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
Transfusión CH (%; Sí)	52,1	55,5	Chi cuadrado	0,267
Nº de CH transfundidos (%; A/B/C) ¹	61,85/25,18/12,97	61,13/22,88/15,99	Chi cuadrado	0,479
Transfusión plaquetas (%; Sí)	7,8	7,3	Chi cuadrado	0,838
Transfusión PFC (%; Sí)	18,7	15,6	Chi cuadrado	0,203

¹ A=1-2 CH, B=3-4 CH, C=>4 CH.

Tabla VIII. Variables dependientes relacionadas con el posoperatorio

Variables clínicas	Grupo 2 mg (n=518)	Grupo 3 mg (n=575)	Prueba estadística	p
IRA [Sí, %]	20,3%	14%	Chi cuadrado	0,006
Reintervención por sangrado posquirúrgico excesivo [Sí, %]	4,2%	3,8%	Chi cuadrado	0,724
Complicaciones neurológicas [Sí, %]	2,1%	2,3%	Chi cuadrado	0,877
Estancia REA (horas, mediana; AI)	29; 27	31; 25	U de Mann-Whitney	0,103
Estancia hospitalaria total (días, mediana; AI)	7; 3	7; 4	U de Mann-Whitney	0,708
Mortalidad hospitalaria [Sí, %]	4,6%	3%	Chi cuadrado	0,145

Tabla IX. Sistema de valoración de IRA asociado a cirugía cardíaca de la Cleveland Clinic Foundation²⁶

Factor de riesgo	Puntuación
Género femenino	1
Fallo cardíaco congestivo	2
FE* de ventrículo izquierdo < 35%	1
Uso preoperatorio de BIAC	2
EPOC	1
Diabetes insulino dependiente	1
Cirugía cardíaca previa	1
Cirugía urgente	2
Cirugía valvular aislada	1
Cirugía coronaria + valvular	2
Otras cirugías cardíacas	2
Creatinina preoperatoria de 1,2 a 2,1 mg/dl	2
Creatinina preoperatoria > 2,1 mg/dl	5

* Fracción de eyección.