

Artículo Original

REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON DOSIS ALTAS DE HEPARINA: PROTAMINA EN DOSIS STANDARD *VERSUS* DOSIS REDUCIDAS

LUCIANO GONZÁLEZ J.*, MAURICIO RAMOS G.*, MARIANA VARAS R.*, ROBERTO MORENO E.*, MARCELA ÁVILA A.***, RENATO CHACÓN A.***, y CLAUDIO VARGAS R.***

Resumen

Objetivos: Evaluar y comparar, en pacientes sometidos a circulación extracorpórea (CEC), la reversión de la anticoagulación con dos dosis distintas de protamina: una dada en forma proporcional a la heparina usada *versus* una dosis calculada según peso del paciente, independiente de la heparina administrada. **Material y Método:** Se incorporaron los pacientes que para la CEC requirieron una dosis de heparina superior a $300 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$. Los criterios de exclusión fueron: alteraciones de las pruebas de coagulación preoperatorias y paro circulatorio hipotérmico. La técnica anestésica, el uso de fármacos y el uso de hemoderivados fue de decisión del anestesista. Para la reversión con protamina los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: **Grupo A o dosis estándar:** Reversión con $0,8 \text{ mg}$ protamina por cada 100 U de heparina usada. **Grupo B o dosis reducida:** Reversión con $2,4 \text{ mg}$ protamina $\cdot \text{kg}^{-1}$, independiente de la dosis de heparina usada. La protamina fue preparada por una persona ajena al pabellón y el equipo tratante era ciego al grupo del paciente. El seguimiento de los pacientes las primeras 24 h en UTI fue realizado por una persona ciega al grupo del paciente. **Resultados:** Hubo solamente una diferencia demográfica: más mujeres en el grupo B ($p = 0,029$). En el preoperatorio no hubo diferencias en hematocrito, recuento de plaquetas, tratamiento anticoagulante oral (TACO) y heparina preoperatoria, tipo de cirugía y uso de aspirina. En el intraoperatorio no hubo diferencias en el tiempo de coagulación activada (TCA) basal, hematocritos en CEC, TCA en CEC y duración de CEC. La dosis de heparina por kg de peso fue mayor en el grupo B ($p = 0,0433$). La relación protamina/heparina total fue $0,81$ para el Grupo A y $0,44$ para el Grupo B, las que fueron diferentes (por el diseño del estudio). El TCA post protamina fue similar en ambos grupos, con similares refuerzos de protamina en pabellón. El uso de glóbulos rojos y el hematocrito al final de la cirugía fueron también similares. En UTI ambos grupos fueron similares en el sangrado acumulado, refuerzos de protamina, reexploraciones y el hematocrito a las 24 h. El uso total de glóbulos rojos y de plaquetas fue también similar. **Conclusiones:** La reversión de la heparina fue igual de eficaz en ambos grupos. Estas dosis bajas de protamina no se relacionaron con mayor sangrado o uso de hemoderivados. Pensando en los efectos adversos de la protamina, es factible disminuir sus dosis sin comprometer la reversión de la heparina.

Abstract

Objective: To evaluate and compare reversal of anticoagulation with different dose regimens of protamine in patients undergoing to CPB (cardiopulmonary bypass), one given according to the heparin dose administered and another calculated according to patient's weight. **Patients y Methods:** Patients subjected to CPB and receiving a heparin dose greater than 300 IU/kg were enrolled. Exclusion criterias were: preoperative coagulopathy and hypothermic circulatory arrest. The anesthetic technic, drugs given

Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

* Médico Anestesiólogo. Instituto Nacional del Tórax.

** Médico Anestesiólogo. Hospital de Urgencia Asistencia Pública.

*** Médico Internista. Escuela de Ingeniería. Universidad de Santiago de Chile.

and blood products transfusion were decided by the attending anesthesiologist. Patients were randomized to: **Group A or standard dose:** Reversal with 0.8 mg of protamine for each 100 IU of heparin given. **Group B or reduced dose:** Reversal with 2.4 mg of protamine per kilogram of patient's weight, independent of heparin dose used. The protamine was prepared for a person blinded to group allocation, same as the team taking care of the patient. The patient's follow up in the ICU during the first 24 hours was also done by someone blinded to group allocation. **Results:** There was only one demographic difference at baseline: more women in Group B ($p = 0.029$). There were no differences among the preoperative: hematocrit, platelets count, oral anticoagulant treatment, heparin administration, aspirin consumption and surgical plan. In the intraoperative course there were no differences in the baseline ACT, hematocrit during CBP, ACT in CBP and CBP duration. The average heparin dose (adjusted per kilogram) was greater in Group B ($p = 0.0433$). The protamine/heparin ratios were different among groups (Group A 0.81; Group B 0.44), as expected in this study design. The activated coagulation time (ACT) after protamine administration was similar in both groups, with similar amount of supplemental protamine giving during surgery. Transfusion of RBC and the hematocrit at the end of surgery were also similar. At the ICU both groups were nearly identical with respect to accumulated postoperative bleeding, supplemental protamine administration, re-explorations and the hematocrit at 24 hours. The total amount of units of RBC and platelets given was not different among groups. **Conclusions:** The heparin reversal was efficient in both groups. Reduced protamine dose was not related to more postoperative bleeding or more requirement of blood products administration. Considering the side effects of protamine, it is possible to decrease its dose without compromising effectiveness of heparin reversal.

Key words: Heparin reversal, protamine, coagulation y anticoagulation in cardiac surgery.

INTRODUCCIÓN

La circulación extracorpórea (CEC) requiere anticoagulación completa, la que se alcanza con la administración de heparina no fraccionada, habitualmente con una dosis inicial de $300 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$. Esta conducta ignora la variabilidad individual, la que está dada por factores como: edad, género, superficie corporal, niveles de antitrombina III (ATIII) y el origen de la heparina utilizada (bovina o de cerdo). Su efecto se mide con el tiempo de coagulación activada (TCA), que debe ser superior a 480 s para evitar el riesgo de formación de coágulos en los circuitos y el oxigenador.

Algunos pacientes requieren dosis iniciales mayores a las descritas para inhibir la ATIII en un grado suficiente. Un ejemplo de esto lo constituyen aquellos pacientes que han recibido infusiones intravenosas de heparina en el preoperatorio, en los cuales en forma rutinaria se aumenta la dosis de heparina a $400 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$. Adicionalmente, algunos pacientes necesitan dosis de refuerzo durante la CEC para reponer la heparina que se va metabolizando y así mantener la inhibición de la ATIII en una tasa suficiente durante toda la CEC. En estas ocasiones, la dosis de heparina total puede ser muy alta.

Para revertir el efecto de la heparina se utiliza la protamina. Esta se une al complejo heparina/ATIII por lo que usualmente se administra en una dosis proporcional a la heparina usada. Las recomendaciones fluctúan alrededor de 1 mg de

protamina por cada 100 U de heparina total, aún cuando se describen dosis menores, que en algunas publicaciones, puede llegar a 0,5 mg de protamina por cada 100 U de heparina total.

La protamina que no se une al complejo heparina/ATIII queda libre en el plasma. Ésta tiene efectos anticoagulantes, entre los que se menciona la inhibición de la trombina, trombocitopenia por activación de la cascada del complemento y disminución de la agregación plaquetaria¹. Además, se han descrito una serie de efectos adversos (reacciones anafilácticas, hipotensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar) que se atenúan con su administración lenta y/o con la reducción de la dosis.

El objetivo de este estudio fue comparar una dosis baja de protamina calculada en función del peso del paciente, con una dosis de protamina proporcional a la dosis de heparina total administrada, en cuanto a la efectividad de reversión de la anticoagulación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incorporaron todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, que requirieron una dosis de heparina total superior a $300 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ por alguna de las siguientes condiciones:

- i) dosis inicial de $400 \text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ por el antecedente de uso de heparina preoperatoria.
- ii) necesidad de reforzar antes o durante la CEC

con más heparina para alcanzar un TCA mayor a 480 s.

En cualquiera de los casos, cada vez que el TCA fue inferior a 480 s, se administró heparina en dosis sucesivas de $100 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ hasta alcanzar dicho TCA. En el caso de requerir dosis mayores a 600 U de heparina inicial y no alcanzar el TCA seguro para iniciar la CEC, se indicó el uso de plasma fresco congelado (PFC), debido a la sospecha de un déficit de ATIII. Los criterios de exclusión fueron: alteraciones de la coagulación preoperatoria (insuficiencia hepática, recuento de plaquetas $< 100.000 \cdot \text{mm}^3$, $\text{INR} > 1,5$, $\text{TTPk} > 1,3$ veces lo normal) y paro circulatorio hipotérmico. Los pacientes ingresados al protocolo fueron sometidos a anestesia general no estandarizada, pero que consistió generalmente en $5\text{-}20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de fentanilo, $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de midazolam, propofol o etomidato como inductor, pancuronio o vecuronio como relajante neuromuscular e isoflurano para la mantención de la anestesia. Durante la inducción anestésica los pacientes recibieron un bolo de $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de ácido tranexámico, 50 mg de ranitidina y 1-2 g de cefazolina. Todos los pacientes se monitorizaron con presión arterial invasiva, catéter venoso central, diuresis y temperatura, dejando a criterio personal de cada anestesista el uso de catéter de arteria pulmonar. Todos los pacientes fueron abordados por una esternotomía media, con preservación miocárdica. En todos los pacientes se usó un oxigenador Terumo Capiox SX 18, con un flujo entre 2,2 y $2,6 \text{ L} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^2$. El cebado del circuito de CEC se realizó con SF 0,9% 1.000 ml, manitol 15% 500 ml, heparina 5.000 U. Durante la CEC el hematocrito se mantuvo sobre 19% y se administraron glóbulos rojos según necesidad. Al momento de discontinuar la CEC todos los pacientes estaban en normotermia y con potasio plasmático normal.

El uso de hemoderivados fue de decisión del anestesista, con un criterio general de finalizar la cirugía con un hematocrito cercano a 30%.

Durante el intraoperatorio se registraron los datos demográficos y otros de relevancia para la hemostasia como: tipo de cirugía, reoperación, urgencia, hematocrito basal, recuento basal de plaquetas, uso de aspirina o tratamiento anticoagulante oral, uso de heparina intravenosa preoperatoria, uso de antiagregantes plaquetarios, TCA basal, TCA pre CEC, hemodilución normovolémica, uso de aprotinina o espencil ácido tranexámico, hematocrito menor durante la CEC y minutos de CEC.

Para la realización del protocolo se calculó la dosis total de heparina, incluyendo las 5.000 U ocupadas en el cebado de la CEC. Para la reversión

con protamina los pacientes fueron distribuidos en dos grupos según una lista de randomización:

- **Grupo A o dosis estándar:** reversión con $0,8 \text{ mg}$ protamina por cada 100 U de heparina total usada.
- **Grupo B o dosis reducida:** reversión con $2,4 \text{ mg}$ protamina $\cdot \text{kg}^{-1}$, independiente de la dosis de heparina usada durante la cirugía.

Una persona ajena al pabellón realizó la randomización. Esta misma persona preparó la protamina en un suero de 100 ml, entregándosela al equipo tratante que desconocía la dosis preparada (ciego). Se controló TCA a los 5 min de administrada la protamina, si éste era mayor a 150 segundos se administró dosis de $50 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ de protamina en forma sucesiva hasta alcanzar dicha cifra de TCA.

Una persona que desconocía el grupo del paciente hizo el seguimiento de los pacientes las primeras 24 h en UTI, registrando: hematocrito al ingreso a la UCI y a las 24 h, reexploración, transfusiones, sangrado acumulado.

RESULTADOS

Se randomizaron 86 pacientes. Se perdieron 16 pacientes por causas como reheparinización para entrar en CEC por segunda vez de forma urgente, accidente quirúrgico como desgarro aórtico, pérdida de hoja de enfermería del primer día post operatorio. Se completó seguimiento de 70 pacientes (36 pacientes en el Grupo A y 34 pacientes en el Grupo B).

En las variables demográficas preoperatorias, sólo el género mostró una diferencia significativa, encontrándose más mujeres en el grupo B ($p = 0,029$). En el resto de las variables preoperatorias no hubo diferencias (Tabla 1).

En el intraoperatorio no se encontraron diferencias en el TCA basal, hematocritos en CEC, TCA en CEC, duración de CEC (Tabla 1). La dosis de heparina $\cdot \text{kg}^{-1}$ fue mayor en el grupo B ($p = 0,0433$).

La relación protamina/heparina total fue diferente para el Grupo A (0,81) que para el grupo B (0,44), de acuerdo al diseño del estudio que expone a dosis distintas de protamina a los pacientes según el grupo. El TCA post protamina fue similar en ambos grupos, con similares refuerzos de protamina en pabellón. El uso de glóbulos rojos y el hematocrito al final de la cirugía fueron también similares.

Durante el primer día de post operatorio en la UTI (Tabla 2), ambos grupos fueron similares en el TCA, sangrado acumulado, refuerzos de protamina, reexploraciones y el hematocrito a las 24 h. El uso

Tabla 1. Variables demográficas y otras de relevancia para la hemostasia

	Grupo A Dosis Estándar n = 36 ptes	Grupo B Dosis Reducida n = 34 ptes	p
Edad (años)	61,2	55,9	0,08
Género (F/M)	8/28	16/18	0,02*
Reoperación	6	2	0,156
Urgencia	5	1	0,102
Peso (Kg)	73,9	68,5	0,07
Talla (cms)	163,5	161,9	0,49
Hto basal (%)	40,8	38,6	0,09
Plaquetas basal	249.416	245.471	0,83
AAS	21	12	0,054
TACO	6	12	0,075
Heparina IV	8	14	0,08
Antiagregantes	1		0
TCA basal (seg)	141,1	143,6	0,56
TCA pre CEC	560,1	570,5	0,7
Hemodilución	14	10	0,4
Aprotinina	0 ptes	0 ptes	-
Ácido tranexámico	36	34	-
Hto < en CEC	25,2	24,0	0,2
Heparina (mg)	379,8	374,1	0,7
min CEC (min)	122,0	143,0	0,1

Tabla 2. Variables del primer día de postoperatorio en la UTI

	Grupo A Dosis estándar n = 36	Grupo B Dosis reducida n = 34	p
Relación Protamina/Heparina	0,81	0,44	0,000*
TCA post Protamina	124,1	127,9	0,284
Hto ingreso a UCI	30,11	29,23	0,405
Reexploración (n° de pacientes)	1	0	0,328
GR primeras 24 h (U)	1,27	1,73	0,192
Plaquetas primeras 24 (U)	3,16	4,41	0,21
Sangrado acumulado primeras 24 h(ml)	632,2	607,9	0,76
Hto a las 24 h de UCI	31,9	33,8	0,249

Valores expresados en promedios.

* Diferencia producida por diseño del estudio.

total de glóbulos rojos y de plaquetas fue también similar.

DISCUSIÓN

Creemos que es lógico pensar que si la heparina se calcula en base al peso corporal, la protamina también debiera usar este criterio, ya que lo que se busca es anular la heparina unida a ATIII y no la heparina libre. Al aplicar esta modalidad, disminuye la dosis de protamina usada, lo que es más relevante en aquellos pacientes cuya dosis total de heparina es elevada, en quienes el cálculo proporcional según dosis total de heparina da una dosis de protamina también alta y probablemente en exceso, con todos los efectos adversos antes mencionados.

La duda razonable sobre si con estas “dosis reducidas” se alcanza una reversión completa de la heparina, con el consiguiente riesgo de complicaciones hemorrágicas en el período postoperatorio, queda resuelta a la luz de estos resultados. En nuestra práctica ha limitado la conducta histórica de administrar protamina de forma empírica en el postoperatorio (sin un TCA prolongado) que corrobore un efecto rebote de la heparina administrada en el intraoperatorio.

Con posterioridad a la realización de este estudio, el uso de estas “dosis reducidas” han tomado relevancia tras la publicación de las Guías Clínicas de la Sociedad Norteamericana de Cirujanos Torácicos y Anestesiólogos Cardiovasculares sobre conservación sanguínea en cirugía cardíaca del año 2007, que fueron actualizadas en 2011². En las cuales éstas se recomienda reducir la dosis total de heparina y mantener una relación protamina/heparina menor a 0,5 por los efectos anticoagulantes de la protamina libre, entre los que se menciona la inhibición de la trombina, trombocitopenia por activación de la cascada del complemento y disminución

de la agregación plaquetaria, lo cual reafirma nuestros resultados.

Una debilidad del estudio es que dentro de las variable post intervención estudiadas, no definimos con anterioridad al inicio del protocolo cual sería el *outcome* primario, lo cual nos limitó a no poder calcular un tamaño muestral para una potencia estadística mayor al 80% y nos pusimos una meta de tiempo, es decir, el número de pacientes fue determinado por el período en que duró el estudio (un año). Se calculó la potencia de un 81%, definiendo como *outcome* primario el sangrado acumulado por los drenajes en las primeras 24 horas de postoperatorio, para encontrar una diferencia de 200 ml entre los grupos.

Una debilidad de nuestra institución es no contar con un algoritmo de manejo del paciente que sangra en el postoperatorio de cirugía cardíaca, el cual determina tres *outcomes* evaluados por este estudio como: reexploraciones quirúrgicas y la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas, por lo que estas decisiones quedan a criterio del equipo médico tratante, con la variabilidad de conductas que esto implica.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con insumos usados durante el desarrollo de la investigación.

CONCLUSIONES

La reversión de la heparina fue igual de eficaz con dosis estándar que con dosis reducidas de protamina. Estas dosis bajas de protamina no se relacionaron con mayor sangrado, uso de hemoderivados o reexploraciones quirúrgicas por hemorragia.

Debido a que la protamina tiene efectos adversos que no son inocuos y que son dosis dependiente, si al disminuir su dosis no se compromete la reversión de la anticoagulación de la heparina, creemos que es recomendable hacerlo.

REFERENCIAS

1. Kaplan's Cardiac Anesthesia, 5ª ed. 2006. Capítulo 18. Pág 557-579.
2. Ferraris VA, Bown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 944-82.

Correspondencia a:
Dr. Luciano González Jiménez
lucianogonzalezj@yahoo.es