

República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela De Medicina

Centros De Diagnóstico, Medicina Avanzada De Conferencias Médicas Y  
Telemedicina (CEDIMAT)

Caracterización de la Heparinización sistémica en cirugía Cardíaca  
pediátrica Congénita Bajo Circulación Extracorpórea Durante el periodo  
Mayo 2022 a Enero 2023. CEDIMAT



Tesis de Postgrado para optar por el Título de Magíster en:

**Perfusión y Circulación Extracorpórea**

**Sustentante:**

Licda. Yajaira Ramírez Veloz

**Asesores:**

Dr. Fradwikigns Vargas Reyes

Licda. Brígida Aguerrevere Branger

Los conceptos emitidos en la presente tesis de Postgrado son responsabilidad exclusiva del sustentante

Santo Domingo, 2023  
República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela De Medicina

Centros De Diagnóstico, Medicina Avanzada De Conferencias Médicas Y  
Telemedicina (CEDIMAT)

Caracterización de la Heparinización sistémica en cirugía Cardíaca  
pediátrica Congénita Bajo Circulación Extracorpórea Durante el periodo  
Mayo 2022 a Enero 2023. CEDIMAT



Tesis de Postgrado para optar por el Título de Magíster en:

**Perfusión y Circulación Extracorpórea**

**Sustentante:**

Licda. Yajaira Ramirez Veloz

**Asesores:**

Dr. Fradwikigns Vargas Reyes

Licda. Brigida Aguerrevere Branger

Los conceptos emitidos en la  
presente tesis de Postgrado,  
son responsabilidad exclusiva

Santo Domingo, 2023

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	3
DEDICATORIA.....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	7
I. Introducción.....	9
II. Antecedentes. ....	11
III. Justificación.....	13
IV. Planteamiento del Problema.....	14
V. Objetivo general.....	15
Objetivos Específicos.....	15
VI. Hipótesis .....	16
H0: La dosificación de la heparina a 350 UI/kg para la anticoagulación sistémica de los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas sometidos a cirugías correctivas bajo CEC, no resulta ser una dosis superior para la anticoagulación adecuada en relación a la dosis de 300 UI/Kg.....	16
H1: La dosificación de la heparina a 350 UI/kg para la anticoagulación sistémica de los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas sometidos a cirugías correctivas bajo CEC, resulta ser una dosis superior para la anticoagulación adecuada en relación a la dosis de 300 UI/Kg.....	16
VII. Material y métodos.....	17
Área de Estudio .....	18
Criterio de inclusión. ....	19
Criterio de exclusión. ....	19
Universo.....	19
Muestra.....	20
Consideraciones éticas.....	20
VIII. Marco Teórico.....	20
Efectos de la CEC sobre la coagulación.....	20
Aspectos históricos de la Heparina.....	21
Mecanismo de acción de la Heparina .....	22
Dosis de heparina para la anticoagulación en CEC.....	23
Controversias sobre el uso de heparina en CEC.....	23
Uso de heparina en la población pediátrica .....	25
Diferencias fisiológicas .....	25
Resistencia y Sensibilidad a la Heparina .....	26
IX. Operacionalización de Variables. ....	29
X. RESULTADOS.....	31
XI. DISCUSIÓN.....	38
XII. CONCLUSIÓN .....	40

XIII. RECOMENDACIONES.....	41
XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
XIV. Presupuesto.....	50
XV. CRONOGRAMA.....	50
XVI. EVALUACIÓN.....	51

# AGRADECIMIENTOS

# DEDICATORIA

-

## RESUMEN

La circulación extracorpórea promueve condiciones pro-coagulantes al provocar la activación e inflamación de las plaquetas, lo que provoca generación de trombina y disfunción plaquetaria y da lugar a complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas. La heparina es el estándar de oro para la anticoagulación durante la circulación extracorpórea, pero en los últimos tiempos se ha demostrado una alta incidencia de resistencias a la heparina, debido a la disminución de la potencia de esta, así como a condiciones inherentes al paciente especialmente en la población pediátrica. Estas condiciones inducen a la revisión de los protocolos del manejo de la anticoagulación en los pacientes pediátricos que son sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea.

**Objetivo:** Caracterizar la heparinización sistémica en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular en CEDIMAT.

**Material y Método:** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, donde fueron evaluadas las estrategias de anticoagulación empleadas en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita en circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023. Se formaron dos grupos, un grupo A compuesto por los pacientes en los que se empleó dosis de heparina a 300 UI/kg para la anticoagulación sistémica y un grupo B compuesto por los pacientes que se utilizó dosis de heparina de 350 UI/kg para la anticoagulación sistémica. Se emplea como método de recolección de datos un cuestionario de revisión en una tabla de Excel Microsoft®, y a partir de las historias clínicas se plasmaron las variables biométricas y clínicas como: tipo de patología, procedimiento quirúrgico, tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, dosis de Heparina sistémica, dosis de Heparina de mantenimiento y número de dosis de mantenimiento, TCA basal, TCA post heparinización y TCA Transquirurgica y TCA post reversión de la anticoagulación, Tipo de Cebado del circuito, Volumen de cebado del circuito, Transfusión de hemoderivados, Hemoglobina basal y Hemoglobina Transquirurgica, Temperatura más baja en CEC. Estas variables fueron analizadas estadísticamente por correlación de Pearson, desviación estándar y pruebas de Chi-Cuadrado.

**Resultados:** Los pacientes heparinizados con dosis de 300 UI/kg (Grupo A) requieren de repetición de heparina en CEC de 0.8 veces más que el grupo heparinado con 350 UI/Kg (Grupo B). Los pacientes pediátricos masculinos requirieron de 1.19 veces más de repetición de dosis durante el transcurso de la CEC para mantener niveles óptimos de TCA, con una significancia estadística mediante prueba de chi-cuadrado de  $p= 0.34$ . Los recién nacidos y lactantes menores del grupo B 350 mg/kg tuvieron mayor cantidad de transfusión por cc/kg, solo el grupo de los adolescentes no fueron transfundido en el Grupo B. Los grupos Adolescentes y preadolescentes, seguidos de los escolares de ambos grupos A y B muestran no presentar sensibilidad a la heparina con valores promedio mayores a 1.3 a diferencia de los recién nacidos (grupo A), lactantes menores y lactantes mayores de ambos grupos A Y B presentaron sensibilidad promedios menores a 1.2. resaltar los recién nacidos de 350 mg/kg (grupo B) presentó resistencia inferior a 8.5. Esto puede deberse a la inmadurez que aún tienen en esta etapa.

**Conclusión:** Tanto la dosis de inducción de heparina a 300UI/kg como la dosis de 350 UI/kg, no cumplieron con el ACT objetivo, ya que los resultados observados muestran que en ambos grupos requirieron dosis de heparina adicionales, ya que no lograron conseguir los niveles de ACT objetivo. Sin embargo, cabe destacar que los pacientes del grupo B requirieron menor número de dosis complementarias (0.8 veces menor que el grupo A). Se requieren futuros estudios para determinar si en la población neonatal se deben establecer protocolos para estandarizar una dosis mayor de heparina sistémica.

## ABSTRACT

The Cardiopulmonary bypass promotes pro-coagulant conditions by causing platelet activation and inflammation, leading to thrombin generation and platelet dysfunction, leading to both thrombotic and hemorrhagic complications. Heparin is the gold standard for anticoagulation during extracorporeal circulation, but in recent times a high incidence of resistance to heparin has been demonstrated, due to its decreased potency, as well as conditions inherent to the patient, especially in the pediatric population. These conditions lead to the review of anticoagulation management protocols in pediatric patients who undergo cardiac surgery under cardiopulmonary bypass.

**Objective:** To characterize systemic heparinization in pediatric patients undergoing congenital heart surgery in cardiopulmonary bypass during the period from May 2022 to January 2023 at the CEDIMAT Cardiovascular Center.

**Material and Method:** A retrospective case-control study was carried out, where the anticoagulation strategies used in pediatric patients undergoing congenital heart surgery in cardiopulmonary bypass during the period from May 2022 to January 2023 were evaluated. Two groups were formed, a group A made up of the patients in whom heparin doses of 300 IU/kg were used for systemic anticoagulation and a group B made up of the patients who used a heparin dose of 350 IU/kg for systemic anticoagulation. A review questionnaire was used as a data collection method in a Microsoft <sup>®</sup> Excel table, and from the clinical histories the biometric and clinical variables were captured, such as: type of pathology, surgical procedure, extracorporeal circulation time, clamping time systemic Heparin dose, maintenance Heparin dose and number of maintenance doses, basal ACT, post-heparinization ACT and trans-surgical ACT and post-anticoagulation reversal ACT, Circuit Priming Type, Circuit Priming Volume, Transfusion of blood products, basal hemoglobin and trans-surgical hemoglobin, lower temperature in CPB. These variables were statistically analyzed by Pearson's correlation, standard deviation, and Chi-square tests.

**Results:** Patients heparinized with a dose of 300 IU/kg (Group A) required repeat heparin in CPB 0.8 times more than the heparinized group with 350 IU/Kg (Group B). Male pediatric patients required 1.19 times more repeat doses during the course of

CPB to maintain optimal ACT levels, with statistical significance by chi-square test  $p=0.34$ . Newborns and infants under group B 350 mg/kg had a greater amount of transfusion per cc/kg, only the group of adolescents were not transfused in Group B. The Adolescent and pre-adolescent groups, followed by schoolchildren in both groups A and B show no sensitivity to heparin with average values greater than 1.3, unlike newborns (group A), younger infants, and older infants from both groups A and B presented average sensitivity less than 1.2. highlight the newborns of 350 mg/kg (group B) presented resistance lower than 8.5. This may be due to the immaturity that they still have at this stage.

**Conclusion:** Both the induction dose of heparin at 300 IU/kg and the dose of 350 IU/kg did not meet the objective ACT, since the observed results show that in both groups they required additional doses of heparin, since they failed to achieve the levels of target ACT. however, it should be noted that the patients in group B required a lower number of complementary doses (0.8 times less than group A). Future studies are required to determine if protocols should be established in the neonatal population to standardize a higher dose of systemic heparin.

## I. Introducción.

La circulación extracorpórea (CEC) promueve condiciones pro-coagulantes al provocar la activación e inflamación de las plaquetas, lo que provoca generación de trombina y disfunción plaquetaria y da lugar a complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas. Las cánulas intravasculares y el circuito extracorpóreo y las reducciones requeridas en el diámetro de determinadas partes del circuito provocan la interrupción del flujo sanguíneo laminar, lo que predispone a la formación de coágulos. (1) Estos trastornos es mayor en niños con cardiopatía congénita que en adultos debido a la inmadurez del sistema de coagulación, (2) la hemodilución de los factores de coagulación, las plaquetas hiperreactivas y, en algunos pacientes, los cambios fisiológicos asociados con la cianosis. (3)

Durante la CEC, se administra heparina a una dosis adecuada establecida con el objetivo de evitar el riesgo de formación de trombos y activación plaquetaria y, al mismo tiempo, reducir el riesgo de sangrado por exceso de anticoagulación. En niños pequeños, conseguir un adecuado equilibrio entre la trombosis y el sangrado excesivo es más difícil de lograr debido a las características propias del sistema hemostático en estos pacientes. (4) La hemodilución de los factores de coagulación y las plaquetas en niños afecta la precisión del control de la anticoagulación. El tiempo de coagulación activado (ACT) es la prueba estándar utilizada en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea para monitorizar el estado de anticoagulación del paciente condición sine qua non para poder realizar la cirugía, ya que la sangre entra en contacto con superficies de contacto externas. Aunque esta prueba es el gold estándar, la misma no se corresponde con los niveles plasmáticos de heparina, lo cual es una prueba no específica para la cantidad de heparina circulante. Además, cabe precisar que los niños necesitan dosis más altas de heparina que los adultos, porque tienen niveles más bajos de antitrombina y metabolizan la heparina más rápidamente. (5) (6)

La anticoagulación con heparina en los niños presenta dificultades importantes, especialmente en los lactantes, pero es necesaria en muchas situaciones clínicas. Los retos a superar con la terapia con heparina en niños responden a factores múltiples, donde destaca alteración de la farmacodinámica y una mayor variabilidad

entre pacientes. En la población pediátrica existe una respuesta a la dosis más baja y una mayor tasa de eliminación de Heparina que en adultos, lo que da como resultado una baja eficacia en la prevención de la generación de trombina. (7)

## **II. Antecedentes.**

La heparina es el estándar de oro para la anticoagulación durante la circulación extracorpórea, (8) pero si bien es cierto que el uso de heparina como anticoagulante en la población pediátrica, necesita de un control más estricto y apegado a la individualización a los diferentes grupos etarios y de las patologías.

Los pacientes pediátricos generalmente son anticoagulados utilizando heparina siguiendo el protocolo de manejo basado en el peso igual como se usa en pacientes adultos. La medición del tiempo de coagulación activado (ACT) es el método más utilizado para controlar la anticoagulación durante la CEC. Según literatura y protocolos este valor debería ser entre 400 y 480 segundos.

Las características fisiológicas del paciente pediátrico, hace que el manejo y control de la heparinización durante la CEC, se controle de manera más estricta.

La anticoagulación adecuada con heparina depende de la sensibilidad del paciente a esta. Los niveles bajos de ATIII en pacientes pediátricos afectan la sensibilidad a la heparina porque la heparina funciona principalmente al unirse a la ATIII. en un estudio realizado por D'Enrrico y Cols. para ver si existe una diferencia entre adultos y niños en lo que respecta a la sensibilidad a la heparina y las interacciones heparina/protamina durante la CEC, lo que demostró que los pacientes pediátricos necesitaron dosis inicial de heparina mayor a los adultos, lo que se daba por que estos eran menos sensibles a la heparina, por lo que necesitaron dosis de hasta 500 UI/kg. además, observó que los pacientes pediátricos tienen una amplia gama de variabilidad de su sensibilidad y respuesta a la heparina. (9)

Otro aspecto a tomar en cuenta es que los pacientes pediátricos tienen tasas metabólicas más altas que pueden disminuir la fuerza y la duración de la acción de la heparina, además de que la hemodilución a la que son sometidos los pacientes pediátricos la anticoagulación puede resultar inadecuada. Esto fue comprobado por Kern et al. Ellos encontraron que los niveles de plaquetas, ATIII, y varios factores como el II, V, VII, VIII, IX y fibrinógeno se redujeron significativamente en pacientes

pediátricos antes frente a 1 minuto después del inicio de la CEC. La reducción de plaquetas y factores se debió a los efectos de la hemodilución al iniciar la CEC; por lo tanto, los pacientes pediátricos requieren dosis más altas de heparina debido a su alto metabolismo, sus bajos niveles de ATIII y su susceptibilidad a los efectos de la hemodilución. (10)

La resistencia a la heparina en niños sometidos a cirugía cardíaca tiene una prevalencia del 4% al 31% en diferentes poblaciones, (11) por lo tanto, las definiciones de resistencia a la heparina relacionadas con la edad pueden ofrecer una mejor individualización para los niños. Numerosos artículos que abordan el tema de la resistencia establecen el valor predictivo de las pruebas de sensibilidad a la heparina, y las recomiendan para adelantarnos a esta condición para lograr el inicio de la CEC con una adecuada anticoagulación. (12) (13)

Usualmente se ha utilizado una dosis empírica de 300 ui/kg de heparina se ha para bloquear la coagulación durante la CEC y así lograr un ACT de más de 480 s como lo establecen las recomendaciones de la mayoría de los fabricantes de circuitos extracorpóreos. (14) Sin embargo, somos conscientes de la variabilidad en la potencia de la heparina, los mecanismos subyacentes, las limitaciones del uso de ACT para el control y el tratamiento actual de la resistencia a la heparina. (15) por lo antes expuesto, en este estudio, analizaremos la respuesta anticoagulante a dosis convencional de 300UI/kg vs 350UI/kg.

### **III. Justificación.**

Los pacientes pediátricos sometidos a circulación extracorpórea (CEC) requieren una anticoagulación precisa y una reversión de la anticoagulación eficaz para combatir la activación de la cascada de coagulación. Para lograr esto es necesario el uso de heparina como anticoagulante y el uso de la protamina como su antídoto. Los pacientes pediátricos son anticoagulados con heparina, siguiendo el protocolo de manejo de heparina basado en el peso corporal, que se usa en pacientes adultos. La medición del tiempo de coagulación activado (ACT) es el método más utilizado para controlar la anticoagulación durante la CEC. Sin embargo, los pacientes pediátricos por sus características fisiológicas y las condiciones a la que el circuito de CEC expone, estos pueden requerir una heparinización más individualizada con un mayor uso de heparina y una monitorización óptima. Esto podría conducir a una menor necesidad de transfusiones y reducir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

Es por esto que pretendemos caracterizar la heparinización para los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, para de este modo conocer cuál dosis de heparinización sistémica se adecua mejor para esta población.

## **IV. Planteamiento del Problema.**

Los pacientes pediátricos sometidos a CEC requieren una anticoagulación adecuada para combatir la activación hemostática. Los pacientes pediátricos presentan condiciones que hacen que la anticoagulación pueda ser inadecuada.

La dosificación de la heparina para pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con CEC ha sido extrapolada de los protocolos de los pacientes adultos. Sin embargo, es posible que estos protocolos no funcionen tan bien en la población pediátrica debido a la inmadurez de su sistema hemostático que impide una anticoagulación adecuada por las deficiencias inherentes en ATIII. Esto da como resultado una resistencia a la heparina y una supresión ineficaz en la generación de trombina.

La condición a la que son expuesto los pacientes pediátricos sometidos a CEC experimentan un mayor grado de hemodilución, lo que puede conducir a la dilución de los factores de coagulación, el número de plaquetas y la función que puede prolongar falsamente la prueba de tiempo de coagulación activado (TCA). Además de la hemodilución, la hipotermia es otra variable que puede prolongar el TCA.

Basado en las características fisiopatológicas de los pacientes pediátricos sometidos a CEC y a las condiciones que esta genera sobre el sistema hemostático, es vital establecer una anticoagulante ideal. Esta problemática es una de las controversias más abordadas por los perfusionistas, y no existe un consenso sobre cuál es la estrategia más adecuada para esta población de pacientes. Nos hemos propuesto caracterizar la heparinización sistémica en cirugía cardiaca pediátrica congénita para poder identificar la estrategia de heparinización ideal para este grupo de pacientes mediante alcance de valores de ACT objetivos de 480 segundos.

## **V. Objetivo general.**

Caracterizar la heparinización sistémica en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular en CEDIMAT.

### **Objetivos Específicos**

1- Comparar la relación entre el sexo, edad y la dosis de heparina sistémica en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular en CEDIMAT.

2- Identificar la dosis de heparina ideal sistémica en relación al ACT objetivo en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular CEDIMAT

3- Determinar la cantidad de transfusión intraoperatoria por peso en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular en CEDIMAT.

4- Valorar el nivel de sensibilización de la heparina como valor pronóstico de resistencia a la heparina en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular en CEDIMAT.

## **VI. Hipótesis**

**H0:** La dosificación de la heparina a 350 UI/kg para la anticoagulación sistémica de los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas sometidos a cirugías correctivas bajo CEC, no resulta ser una dosis superior para la anticoagulación adecuada en relación a la dosis de 300 UI/Kg.

**H1:** La dosificación de la heparina a 350 UI/kg para la anticoagulación sistémica de los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas sometidos a cirugías correctivas bajo CEC, resulta ser una dosis superior para la anticoagulación adecuada en relación a la dosis de 300 UI/Kg

## VII. Material y métodos

Se realizará un estudio retrospectivo de casos y controles, donde se evaluarán las estrategias de anticoagulación empleadas en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca congénita en circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023.

Se formarán dos grupos, un grupo A compuesto por los pacientes en los que se manejaron con dosis de heparina a 300 UI/kg para la anticoagulación sistémica y un grupo B compuesto por los pacientes que se manejaron con dosis de heparina de 350 UI/kg para la anticoagulación sistémica. Tabla 1

Tabla 1. Datos demográficos de los grupos estudiados.

VARIABLE	RESPUESTAS	Heparina 300 mg/Kg	Heparina 350 mg/Kg
SEXO	nino	37	29
	nina	30	38
EDAD	<b>Rn</b>	1	3
	peso (kg)	3.2	3.1
	SC m2	0.23	0.2
	<b>Lactante menor</b>	23	26
	peso (kg)	6	5.4
	SC m2	0.33	0.33
	<b>Lactante mayor</b>	17	14
	peso (kg)	11	9.5
	SC m2	1	0.5
	<b>Escolar</b>	13	10
	peso (kg)	16	18.2
	SC m2	1	0.75
	<b>Pre adolescente</b>	10	12
	peso (kg)	40	42.4
	SC m2	156	149
	<b>Adolescente</b>	2	2
	peso (kg)	51.5	71
	SC m2	1.55	1.8
TOTAL	<b>66</b>	<b>67</b>	

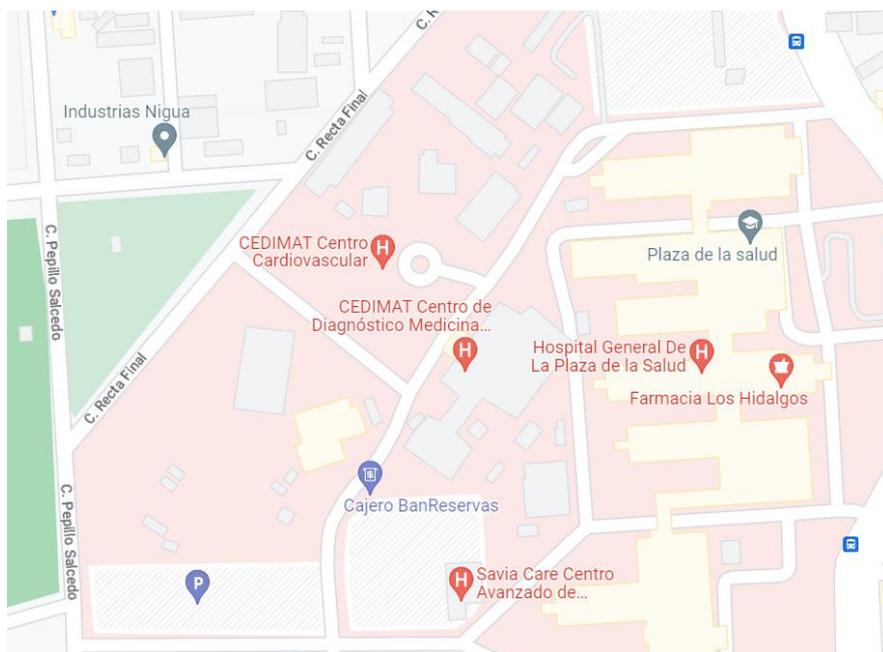
Para este estudio el material utilizado fue: Máquina de circulación extracorpórea Sorin® S5 (Livanova, Londres, UK), analizador de gases EDAN i15® (EDAN

Instruments, North Caroline, USA), Hemochron® signature Elite (Werfen, Barcelona España). Los oxigenadores utilizados fueron: RX BABY 05 y RX 15 Terumo®(Tokyo, Japan), Kids D 100 y D 101 Sorin®(Livanova, Londres, UK). El circuito extracorpóreo es cebado con solución balanceada Multylitos®(laboratorios ALFA, Santo Domingo, Rep. Dominicana), se le añade 100 UI/kg de Heparina sódica. (laboratorio sanderson ) se recircula hasta que se conecta a cánulas.

Para ambos grupos se emplea como método de recolección de datos basado cuestionario de revisión de historias clínicas que incluirá variables biométricas en una tabla de Excel, Microsoft® en donde se analizaron variables como: tipo de patología, procedimiento quirúrgico, tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, dosis de Heparina sistémica, dosis de Heparina de mantenimiento y número de dosis de mantenimiento, TCA basal, TCA post heparinización y TCA Transquirurgico y TCA post reversión de la anticoagulación, Tipo de Cebado del circuito, Volumen de cebado del circuito, Transfusión de hemoderivados, Hemoglobina basal y Hemoglobina Transquirurgica, Temperatura más baja en CEC.

## **Área de Estudio**

El estudio se realizará en el Centro Cardiovascular del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT). Ubicado en los terrenos de la Plaza de la Salud, en la calle Pepillo Salcedo en el ensanche La Fe, Distrito Nacional; el cual se encuentra limitado al norte por la calle Recta final, al sur por el edificio central CEDIMAT, al Este por el área de parqueos de CEDIMAT y al oeste por el edificio del Centro de Operaciones de Emergencia (COE).



Ubicación geográfica del Centro cardiovascular Cedimat: Tomado de Google Map

## **Criterio de inclusión.**

Están incluidos todos los pacientes en edad pediátrica con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en el centro cardiovascular en CEDIMAT que no padezcan trastornos de la coagulación previamente conocidos, que no se encuentren bajo tratamiento con Heparina previamente.

## **Criterio de exclusión.**

Pacientes mayores de 18 años de edad, pacientes sometidos a Reoperación, pacientes sometidos a cirugía en estado de paro cardiorrespiratorios, pacientes que antes de la cirugía estén recibiendo tratamiento de heparina de bajo peso molecular o no fraccionada.

## **Universo**

El universo estará compuesto por los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca para corrección de cardiopatía congénita bajo circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico en el periodo Mayo 2022 a Enero de 2023 en el Centro Cardiovascular CEDIMAT.

## **Muestra**

La muestra se seleccionará basado en un nivel de confianza del 95% con un margen de error del 5% con una muestra sugerida en base a la población estudiada de 119 pacientes, de los cuales fueron incluidos 133 pacientes

## **Consideraciones éticas**

La investigación fue aprobada por el comité de ética de CEDIMAT estará sujeta a la confidencialidad, no maleficencia y respeto de las normas sobre ética y bioética de la investigación científica. Los pacientes que formarán parte de esta investigación, no fueron expuestos a manipulación ni a aplicación de nuevos protocolos no establecidos ni avalados por la institución, ya que nos limitaremos a la revisión de los expedientes clínicos y a la correlación de la data encontrada.

## VIII. Marco Teórico.

### **Efectos de la CEC sobre la coagulación**

La circulación extracorpórea (CEC) conduce a un estado fisiopatológico complejo que conlleva a varios cambios hemostáticos. El contacto de la sangre con las superficies no endoteliales del circuito CEC, induce una intensa respuesta inflamatoria debido a la exposición a sustancias procoagulantes, lo que resulta en coagulopatía debido a la activación y disfunción plaquetaria, iniciación de la cascada de coagulación y disminución de los niveles de factores de coagulación circulantes. (16) (17) La generación de trombina y la activación de vías fibrinolíticas dan como resultado el consumo de plaquetas y proteínas pro y anticoagulantes (especialmente fibrinógeno y antitrombina) (18).

El inicio de la CEC y la consecuente exposición de sangre del paciente al circuito extracorpóreo comienza una interacción compleja entre los sistemas de coagulación, fibrinólisis e inflamatorio. Esto puede resultar en coagulopatía y sangrado excesivo, así como inflamación sistémica Síndrome de respuesta (SIRS): respuesta similar a la activación de los componentes celulares y humorales del sistema inflamatorio. (19) Las causas de la coagulopatía inducida por CEC son multifactoriales e incluyen un aumento de la fibrinólisis, así como una disminución de los factores de coagulación como resultado de aumento de su consumo por la dilución que provoca el cebado del circuito con soluciones. (20) Otros factores incluyen la disfunción plaquetaria en además de una disminución en el número de plaquetas (30% a 50% disminución desde la línea de base) debido a hemodilución, secuestro, destrucción y consumo. (21) (22)

Además, la hipotermia que se induce con frecuencia con la CEC también contribuye a la disminución de la actividad de las plaquetas y los factores de coagulación. (23) Además, esta coagulopatía también está influenciada por factores como las comorbilidades de los pacientes (insuficiencia hepática) o el uso perioperatorio de anticoagulantes y/o inhibidores plaquetarios. Además, el sangrado puede exacerbar

aún más por la complejidad de la cirugía, la duración del bypass cardiopulmonar y en procedimientos de emergencia o reoperaciones. (24)

Se requiere anticoagulación para poder llevar a cabo la CEC y así evitar la activación del sistema de coagulación por contacto entre la sangre y superficies artificiales no biológicas. Los circuitos de derivación cardiopulmonar están compuestos por una gran superficie de plástico y material sintético que, si se dejara en contacto con la sangre sin la debida anticoagulación, daría lugar a la formación de coágulos dentro del circuito en cuestión de minutos.

Para realizar con seguridad la CEC durante el tiempo requerido para los procedimientos quirúrgicos, la anticoagulación debe ser adecuada para prevenir el desarrollo de coágulos. (25)

### **Aspectos históricos de la Heparina**

La Heparina, fue descubierta en el año 1916, por McLean y en 1918, Howell la llamó heparina, sobre la base de la palabra griega para el hígado, "hepar". El primer producto de heparina fue fabricado y comercializado para uso intravenoso por la compañía sueca Vitrum AB en 1936. Desde la primera cirugía del Dr. Gibbon, se mantiene vigente el uso debido entre otros factores a: su bajo costo, acción rápida, vida media corta, eficaz y de fácil control analítico, además cuenta con un agente de reversión inmediata que probablemente esto tiene mucho que ver en su uso extendido a nivel mundial. (26)

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

mínimo de 18 sacáridos para formar un complejo ternario de heparina/AT/trombina y funcionar como una plantilla sobre la que pueden interactuar tanto la AT como la trombina. Cuando se forma este complejo, la inhibición de la trombina en fase líquida se acelera 4000 veces. Alternativamente, la inhibición del factor Xa por AT puede ocurrir en longitudes de cadena más pequeñas y solo requiere que la heparina tenga la secuencia idónea de pentasacáridos. La aceleración de la inhibición del factor X es de 1200 veces. (27)

### **Mecanismo de acción de la Heparina**

La acción fundamental de la heparina es potenciar la actividad de la antitrombina III (AT3). La AT3 es una glucoproteína plasmática que inhibe de forma lenta la coagulación, inactivando la trombina, el factor Xa y el factor IXa principalmente. Para que la heparina ejerza su efecto anticoagulante, debe estar presente una secuencia específica de pentasacáridos en la molécula de heparina. Esta secuencia es necesaria para conseguir que la heparina se una a AT3 e induzca un cambio conformacional crítico, lo que permite que la AT3 se convierta en un inhibidor muy rápido de la coagulación, multiplicando casi 1000 veces su efecto. En un proceso mucho más lento, la heparina también se une al cofactor II e inactiva la trombina, de forma independiente a la AT3. Aparte de estos efectos sobre la coagulación, la heparina induce a la fibrinólisis y afecta a la función plaquetaria. (28)

### **Dosis de heparina para la anticoagulación en CEC**

La dosificación de heparina utilizada para prevenir la coagulación sanguínea durante CEC va de 300 a 400 UI/kg más dosis adicionales para lograr y mantener un tiempo mayor 480s después de la administración intravenosa (IV), la heparina se une inmediatamente a varias proteínas plasmáticas, macrófagos y células endoteliales. La depuración de la heparina se realiza en dos fases. La fase de saturación rápida consiste en la internalización y el metabolismo de la heparina tanto en las células endoteliales como en los macrófagos. El aclaramiento subsiguiente es más lento y ocurre en gran parte por eliminación renal. Debido a este perfil farmacocinético, las dosis más elevadas dan como resultado un incremento tanto en la intensidad como en la duración del efecto anticoagulante. La vida media biológica de la heparina

aumenta de 30 minutos con un bolo IV de 25 UI/kg, a 60 minutos con un bolo IV de 100 UI/kg y a 150 minutos con un bolo IV de 400 UI/kg. La vida media de eliminación de la heparina de bajo peso molecular es de 3 a 6 horas. (29)

El establecer la dosis ideal de la heparina ha suscitado muchas controversias, ya que existen grupos que están a favor de reducir la dosis y otros grupos establecen que la dosis debe aumentarse debido al incremento de la resistencia de los pacientes a la heparina.

### **Controversias sobre el uso de heparina en CEC**

En el año MN Shuhaibar y Cols. del Hospital Universitario de Cork, Cork, Irlanda, realizaron un ensayo prospectivo aleatorizado, 195 pacientes sometidos a CABG primaria aislada se aleatorizaron en cuatro grupos A, B, C y D que recibieron una dosis inicial de heparina de 100, 200, 250 y 300 UI/kg, respectivamente. Donde los que recibieron dosis de 100 UI/kg, no alcanzaron el ACT objetivo y los grupos B, C y D lo alcanzaron en un porcentaje de 63, 68,3 y 82,4 % respectivamente. Lo que sí le llamó la atención al grupo de investigación fue que la pérdida de sangre postoperatoria en mililitros por kilogramo fue directamente proporcional a la dosis de heparina preoperatoria. por lo que su enfoque es menor dosis de heparina para disminuir el sangrado post operatorio. (30)

En otra investigación realizada por GJ Despotis y su equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, donde estudiaban El impacto de la concentración de heparina y el control del tiempo de coagulación activado en la conservación de la sangre en pacientes sometidos a una operación cardíaca, ellos encontraron que los pacientes de la cohorte de intervención recibieron mayores dosis de heparina o procedimientos combinados y duración de la circulación extracorpórea presentaron mayor sangrado postoperatorio. (31)

En contraposición a estos estudios, Koki Ito y cols. de la División de Cirugía Cardiovascular, Facultad de Medicina de la Universidad de Tohoku, Japón, realizaron una encuesta de cuestionario en instituciones médicas de Japón, para Investigación

de la resistencia a la heparina en el mundo real y el manejo de la anticoagulación antes de la derivación cardiopulmonar. En esta investigación arrojó como resultado casos de resistencia a la heparina en el 89,8% de las instituciones que respondieron, además de destacar que el 75 % de las instituciones que respondieron informaron resistencia a la heparina asociada con actividad antitrombina  $\geq 80$  %. Por lo que se utilizó tercera dosis de heparina en el 37,8% para el tratamiento de resistencia avanzada a la heparina. (32)

Desde hace mucho tiempo se ha planteado la hipótesis de que la deficiencia de AT es el mecanismo principal de la HR, porque el efecto anticoagulante de la heparina está mediado indirectamente a través de la vía de AT. (33) La deficiencia se asocia con una variedad de condiciones clínicas, que incluyen nefropatía, (34) enfermedad hepática, tratamiento preoperatorio con heparina, (35) desnutrición y soporte circulatorio mecánico (36)

Los pacientes pediátricos sometidos a CEC requieren una anticoagulación precisa y una reversión anticoagulante efectiva para combatir la activación del sistema hemostático. Esto generalmente se logra mediante el uso de heparina como un anticoagulante con protamina como su reverso. A estos pacientes pediátricos generalmente se les administra heparina después del protocolo de manejo de heparina basado en el peso (WB) utilizado en pacientes adultos. Sin embargo, en pacientes pediátricos, el uso de heparina basada en una concentración basada en las especificaciones del paciente (PSCB) puede ser más eficaz para suprimir la generación de trombina y la conservación de la coagulación productos durante la CEC. (37) Esto podría conducir a una disminución necesidad de transfusiones y reducir la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

## **Uso de heparina en la población pediátrica**

Diferencias fisiológicas en la población pediátrica

Niveles de antitrombina III

como ya se ha mencionado anteriormente, es necesario el uso de la heparina porque la CEC expone la sangre a superficies artificiales no fisiológicas dentro del corazón y

máquina de pulmón A nivel molecular, estas superficies extrañas activan un mecanismo hemostático en la sangre, conocida como la cascada de coagulación intrínseca. La activación de la cascada de la coagulación conduce a la conversión de Protrombina a trombina. La trombina activa aún más la hemostasia al dividir fibrinógeno a fibrina, activando plaquetas y activando otros factores de la coagulación. Además, activa la fibrinólisis, y estimula la liberación de proinflamatorios mediadores Algunos de estos mediadores, que se liberan como resultado de la generación de trombina, se han asociado con morbilidad después de la cirugía cardíaca como resultado de anticoagulación inadecuada (38) (39) La heparina se une a la antitrombina III (ATIII) y cataliza la inhibición de la trombina. En los estudios de adultos, Se ha demostrado que los efectos de la heparina dependen en el nivel de ATIII en la sangre (5). Los Recién nacidos y los bebés tienen niveles bajos de ATIII, con un promedio de entre 60% y 80% de los niveles de adultos (40). Guzzetta et al. presento que la ATIII basal media el nivel se redujo significativamente en los recién nacidos en comparación con los niños mayores. (38) En su estudio, categorizaron a 20 niños Descubrieron que la media del neonato, Los niveles basales de ATIII fueron significativamente más bajos que el de los niños mayores.

## **Diferencias fisiológicas**

Los pacientes pediátricos tienen tasas metabólicas más altas que los adultos, lo que pueden disminuir la potencia y la duración de la acción de la heparina. Además de sus metabolismos elevados, la anticoagulación de los pacientes pediátricos también se ve afectada por la hemodilución (1) La hemodilución, un mal necesario en circulación extracorpórea es más significativo en niños que en adultos. (41) Los pacientes pediátricos tienen una mayor proporción de volumen de circuito a volumen de sangre que los adultos, lo que podría conducir a mayores efectos de hemodilución y, por lo tanto, a una heparinización inadecuada. En un estudio realizado por Kern et al. este encontró que los niveles de plaquetas, ATIII y varios factores de coagulación como el II, VII, VIII, IX, y fibrinógeno se redujeron significativamente en pacientes pediátricos ante 1 minuto después del inicio de la CEC (42) La reducción de plaquetas y factores se debió a los efectos de la hemodilución al iniciar la CEC. Los pacientes pediátricos

requieren dosis más altas de heparina debido a su alto metabolismo, sus bajos niveles de ATIII y su susceptibilidad a los efectos de la hemodilución (41)

## **Resistencia y Sensibilidad a la Heparina**

La resistencia a la heparina puede definirse como la necesidad de dosis de heparina superiores a las habituales para obtener una anticoagulación efectiva. Esto puede deberse a la deficiencia de ATIII o al incremento de la unión a proteínas de la heparina. La respuesta a la heparina se puede cuantificar calculando la sensibilidad a la heparina o el índice de sensibilidad a la heparina con los valores de pendiente de la siguiente ecuación lineal:

$$\text{Sensibilidad a la Heparina} = \frac{\text{ACT post Heparina} - \text{ACT Basal}}{\text{Dosis de Heparina}} \text{ (Seg/UI/ml)}$$

La deficiencia de ATIII puede ser heredada o adquirida. La deficiencia hereditaria de ATIII sigue un patrón autosómico dominante. Las personas afectadas suelen tener niveles de ATIII por debajo del 50% de lo normal y son propensos a la trombosis venosa. La deficiencia adquirida de ATIII es más común y generalmente se debe a la administración frecuente de heparina. (43)

El efecto de la heparina puede variar, dependiendo de la cantidad de AT, de la unión con las proteínas plasmáticas y macrófagos y de la fijación a las células endoteliales. Otros aspectos como el volumen sanguíneo, los estados sépticos, algunas patologías asociadas con la coagulación, la administración de determinados fármacos como: Acenocumarol, o antiagregantes plaquetarios; la edad, el género, la superficie corporal, la temperatura y hasta la marca comercial del fármaco pueden influir a su vez en la respuesta a la heparina. Por lo que no podemos establecer una relación lineal entre la heparina administrada, el nivel de heparina circulante y el grado de anticoagulación conseguido. Además, la CEC proporciona características que también pueden alterar dicha respuesta como son la hemodilución, la hipotermia y el recubrimiento biocompatible. (44)

Un hecho importante que potencializa el problema de la resistencia a la heparina es la disminución de la potencia de esta. En 1990, la llamada “enfermedad de las vacas locas” tuvo como consecuencia que la heparina cambiara de ser de origen bovino a origen porcino, mostrando un resultado en cuanto al cambio en la actividad anticoagulante. En el 2007 y 2008 ocurrió una crisis internacional de contaminación de la heparina de origen porcino fabricada en China, considerando la reintroducción de la heparina de origen bovino. Como consecuencia la Food and Drug Administration (FDA) a partir del 2009, recomienda utilizar como fuente el intestino bovino y hacer ajustes en las dosis de heparina tomando en cuenta la disminución en la función del fármaco aproximadamente en un 10%. (45)

Ante la alta incidencia de la resistencia a la heparina, se han propuesto varias soluciones posibles a considerar: primero: administrar heparina adicional para lograr el ACT deseado, segundo: administrar plasma fresco congelado (FFP) para proporcionar AT adicional. tercero: la AT se complementa con concentrado de AT, y la última opción es aceptar la ACT subterapéutica e iniciar la CEC sin ningún tratamiento adicional. (46)

La administración adicional de heparina no pasa desapercibida por el organismo ya que, las dosis altas de heparina no necesariamente previenen la formación de fibrina durante la CEC en pacientes con resistencia a la heparina. Los riesgos de rebote de heparina y sangrado posoperatorio aumentan, ya que las concentraciones más altas de heparina también se unen de manera no específica a múltiples proteínas plasmáticas; esto proporciona un reservorio de heparina que se disocia con el tiempo y, a su vez, se une con AT incluso después de la reversión con protamina. (15) Por lo tanto, se tiene que establecer el riesgo beneficio que involucra la condición del paciente.

El uso de PFC es considerado uno de los primeros tratamientos encontrados para disminuir o inhibir la resistencia a la heparina. (47) El PFC contiene aproximadamente 1 UI de AT por ml; por lo tanto, por lo general se administran 500 ml (2 unidades) de FFP para proporcionar 500 UI de AT. En el año 2008 Spiess llevó a cabo una revisión sistemática, la cual demostró que la administración de FFP puede resolver la resistencia a la heparina solo en algunos pacientes, (15)

El uso de concentrado de antitrombina ha sido aprobado por la FDA desde la década de 1980. Actualmente es considerado como el tratamiento de elección para la resistencia a la heparina en los casos donde se considere que existe la deficiencia de AT, y su uso es muy recomendable para reducir las transfusiones de plasma en pacientes con resistencia a la heparina mediada por AT inmediatamente antes de la CEC. (48)

El concentrado de antitrombina generalmente se dosifica de 500 a 1000 UI, aunque Patnik et al. recomendó una fórmula para estimar la dosis inicial de AT como se muestra a continuación: (49)

Dosis de TA (UI) = (nivel deseado menos TA actual como % del nivel normal) X peso (kg)

1.4

Como última opción está el resignarnos a aceptar un ACT más bajo para la CEC, lo que rara vez se ejecuta debido al temor a las consecuencias catastróficas de una anticoagulación inadecuada, aunque existen estudios recientes que han reconocido que un ACT tan bajo como 250 segundos ha sido aceptado sin consecuencias adversas, especialmente si se emplean circuitos recubiertos de heparina o sistemas extracorpóreos modernos y mínimamente invasivos. (50) Por lo tanto, aceptar un ACT más bajo para el bypass en pacientes "resistentes a la heparina" podría ser una opción viable en caso de que los tratamientos convencionales fallen.

## IX. Operacionalización de Variables.

Variable	Concepto	Naturaleza	Indicador	Escala
Edad	Es tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	cuantitativa	Continuas Meses	Intervalo
Sexo	Son las características orgánicas que distinguen a los machos de las hembras	cualitativa	Discreta Masculino/ Femenino	Nominal
Cardiopatías Congénitas	Son anomalías o defectos del corazón que se desarrollan antes del nacimiento	Cualitativa	Discreta - Tetralogía de Fallot - Comunicación Interventricular - Comunicación Interauricular. - Canal Atrioventricular. - Insuficiencia Aórtica. - Doble cámara de Ventrículo derecho	Nominal
	Es el tiempo que permanece			

Tiempo de Circulación Extracorpórea	un paciente en bypass cardiopulmonar	Cuantitativa	Continuas Minutos	Intervalo
Tiempo Pinzamiento Aórtico	Es el tiempo que permanece la arteria aorta ascendente pinzada en una cirugía cardiaca	Cuantitativa	Continuas Minutos	Intervalo
Temperatura	Es una magnitud que mide el nivel térmico que posee un cuerpo	Cuantitativa	Continuas °C	Intervalo
Tiempo de coagulación activado (TCA)	Prueba que mide el tiempo que tarda la sangre en coagularse	Cuantitativa	Continuas Segundos	Intervalo
Cebado o Prime	Es la manera en la que se sustituye el aire que existe en el circuito extracorporeo el cual se realiza con líquidos (cristaloide o hemático)	Cuantitativa	Continua Mililitros (ml)	Intervalo

## X. RESULTADOS

1 Relación entre el sexo, edad y la dosis de heparina sistémica.

Tabla 1. Relación entre Grupo etario y número de veces de repetición de heparina en CEC

Grupo Etario	Repetición Número de dosis (veces)
<b>Recien Nacidos</b>	
300 mg/kg	2
350 mg/kg	1.7*
<b>Lactantes Menores</b>	
300 mg/kg	2
350 mg/kg	1.5
<b>Lactantes Mayores</b>	
300 mg/kg	3
350 mg/kg	1.3
<b>Escolares</b>	
300 mg/kg	3
350 mg/kg	1.2
<b>Preadolescentes</b>	
300 mg/kg	2
350 mg/kg	1.5
<b>Adolescente</b>	
300 mg/kg	1
350 mg/kg	1
<b>TODOS 300 mg/kg (Repetición promedio veces)</b>	<b>2.1</b>
<b>TODOS 350 mg/kg (Repetición promedio veces)</b>	<b>1.3</b>
<b>Diferencia en Repetición de Dosis de Heparina</b>	<b>0.8</b>

Tabla 1 se muestra los Grupo A Grupo B \*mayor cantidad de repetición en el grupo B

Al aumentar la dosis sistémica de heparina el grupo etario de los recién nacidos, seguidos de los lactantes mayores, lactantes menores y escolares son quienes requieren de mayor cantidad de veces en repetición de heparina para alcanzar la anticoagulación objetivo.

Como muestra la Tabla# 1 los pacientes heparinizados con dosis de 300 UI/kg (Grupo A) requieren de repetición de heparina en CEC de 0.8 veces más que el grupo heparinizado con 350 UI/Kg (Grupo B).

**Tabla 2 Sexo y redosificación Grupo A**

**Tabla cruzada sexo3mg.kg\*Repdosis3mgxkg**

			Repdosis3mgxkg				Total
			0	1	2	3	
sexo3mg.kg	F	Recuento	1	2	16	12	31
		% dentro de Repdosis3mgxkg	100.0%	25.0%	66.7%	34.3%	45.6%
	M	Recuento	0	6	8	23	37
		% dentro de Repdosis3mgxkg	0.0%	75.0%	33.3%	65.7%	54.4%
Total		Recuento	1	8	24	35	68
		% dentro de Repdosis3mgxkg	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

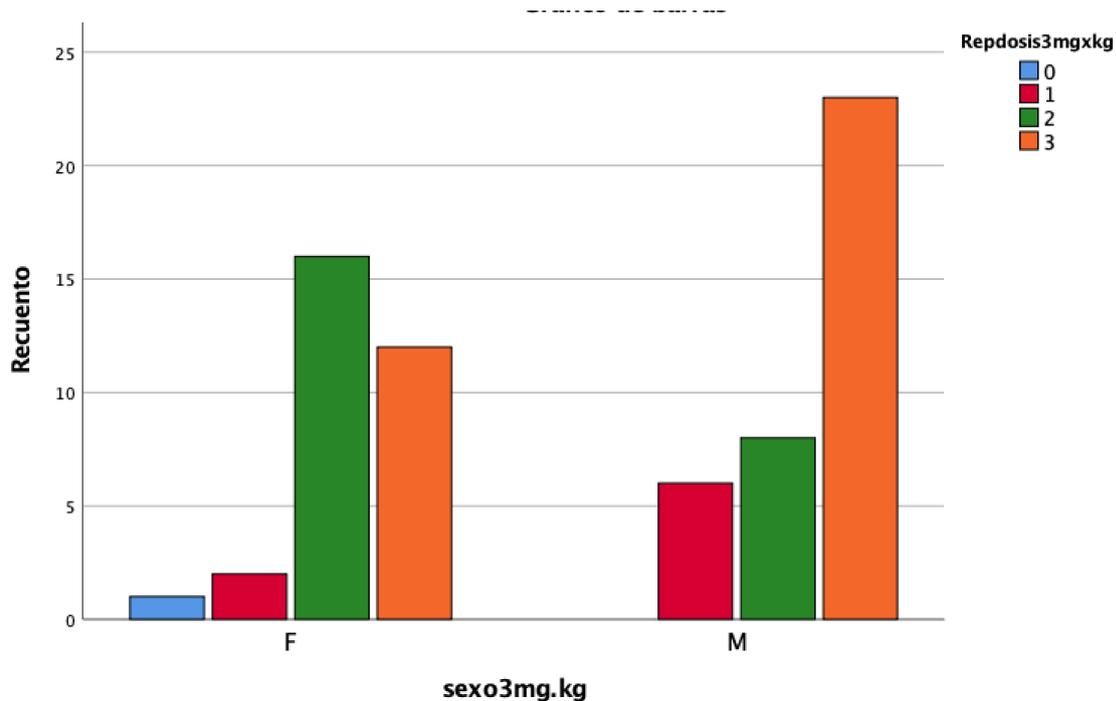
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8.662 <sup>a</sup>	3	.034
Razón de verosimilitud	9.184	3	.027
N de casos válidos	68		

a. 4 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .46.

p= 0.34

Tabla 2 Cruzada Grupo A, número de veces repetición.

Al analizar el impacto de la dosis de heparinización en el sexo de los pacientes en el Grupo A los pacientes pediátricos masculinos requirieron de 1.19 veces más de repetición de dosis durante el transcurso de la CEC para mantener niveles óptimos de TCA, con una significancia estadística mediante prueba de chi-cuadrado de p= 0.34.



**Gráfico 1.** Los pacientes masculinos del Grupo A fueron los que requirieron más dosis de heparina a diferencia de las femeninas. P= 0,034

**Tabla 3 Relación Sexo y redosificación**

**Tabla cruzada SEXO3.5mg.Kg\*Repdosis3.5mgxKg**

			Repdosis3.5mgxKg				Total
			0	1	2	3	
SEXO3.5mg.Kg	F	Recuento	8	10	16	4	38
		% dentro de Repdosis3.5mgxKg	57.1%	52.6%	55.2%	66.7%	55.9%
	M	Recuento	6	9	13	2	30
		% dentro de Repdosis3.5mgxKg	42.9%	47.4%	44.8%	33.3%	44.1%
Total		Recuento	14	19	29	6	68
		% dentro de Repdosis3.5mgxKg	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

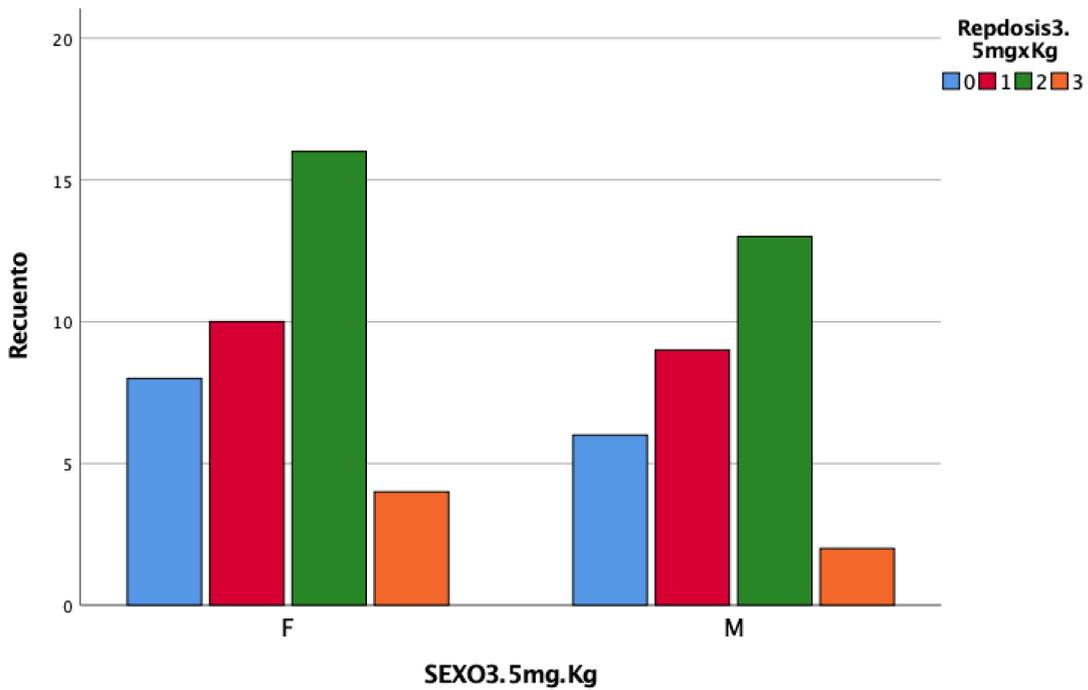
**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.379 <sup>a</sup>	3	.944
Razón de verosimilitud	.386	3	.943
N de casos válidos	68		

a. 2 casillas (25.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.65.

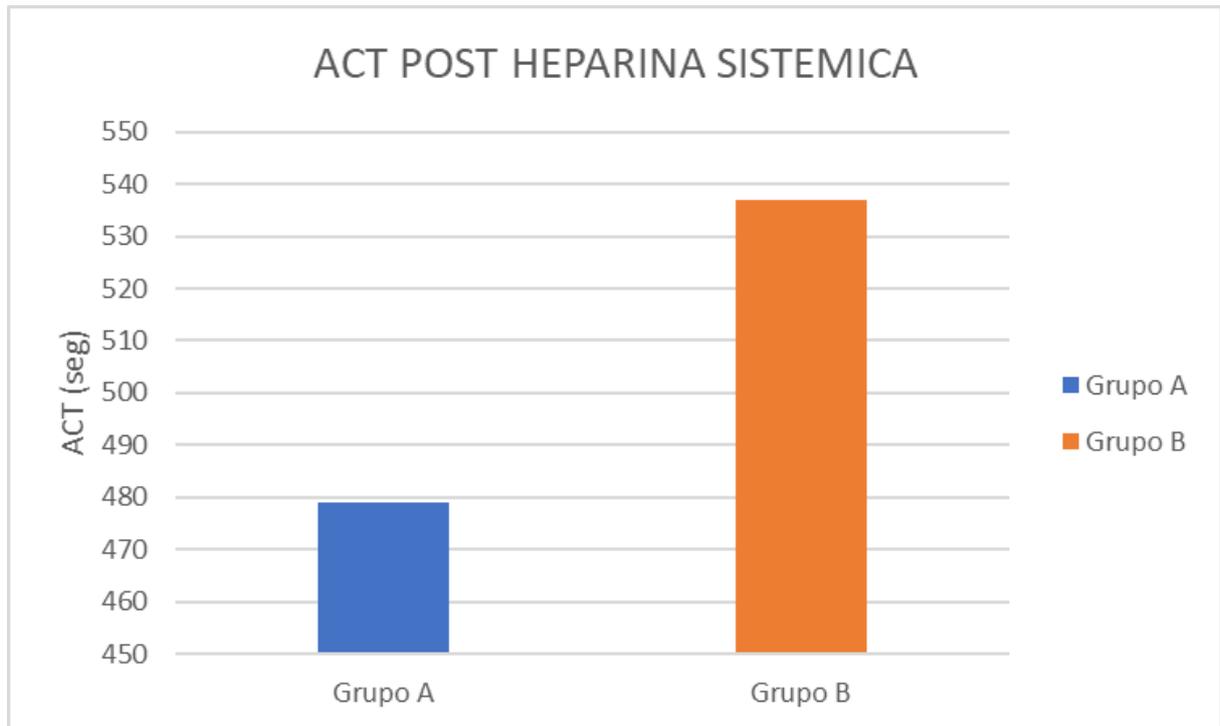
P= 0.94

Al analizar la variable sexo en el grupo B, las pacientes femeninas requirieron de más dosis de heparina para mantener niveles de TCA óptimos durante la CEC, siendo esta diferencia no significativa mediante prueba de chi-cuadrado  $p= 0.94$



**Gráfica 2** no hay una significancia estadística  $p>0,05$

## 2- TCA post heparina sistémica a diferentes dosis Grupo A Grupo B



**Gráfica 3.** El grupo A muestra niveles de ACT objetivo post administración de heparina sistémica más bajo que los del grupo B

Al comparar los resultados de la prueba de TCA post heparinización sistémica por el anestesiólogo, la media del Grupo A para el TCA post heparina fue de 479 segundos, mientras que la media para el Grupo B aumentando la dosis de heparinización sistémica fue de 537 segundos ver gráfico 3. Hubo una diferencia significativa al aplicar la prueba T de student con una  $p = 0.02$  entre los grupos, la dosis del Grupo B logró mantener una media promedio dentro de los límites considerados óptimos para el manejo de TCA en CEC.

**Tabla 4 Resumen de T-Test**

➔ **Summary T-Test**

Summary Data				
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
3MG	65.000	479.000	145.900	18.097
3.5 MG	65.000	537.510	139.300	17.278

Independent Samples Test					
	Mean Difference	Std. Error Difference	t	df	Sig. (2-tailed)
Equal variances assumed	-58.510	25.020	-2.338	128.000	.021
Equal variances not assumed	-58.510	25.020	-2.338	127.727	.021

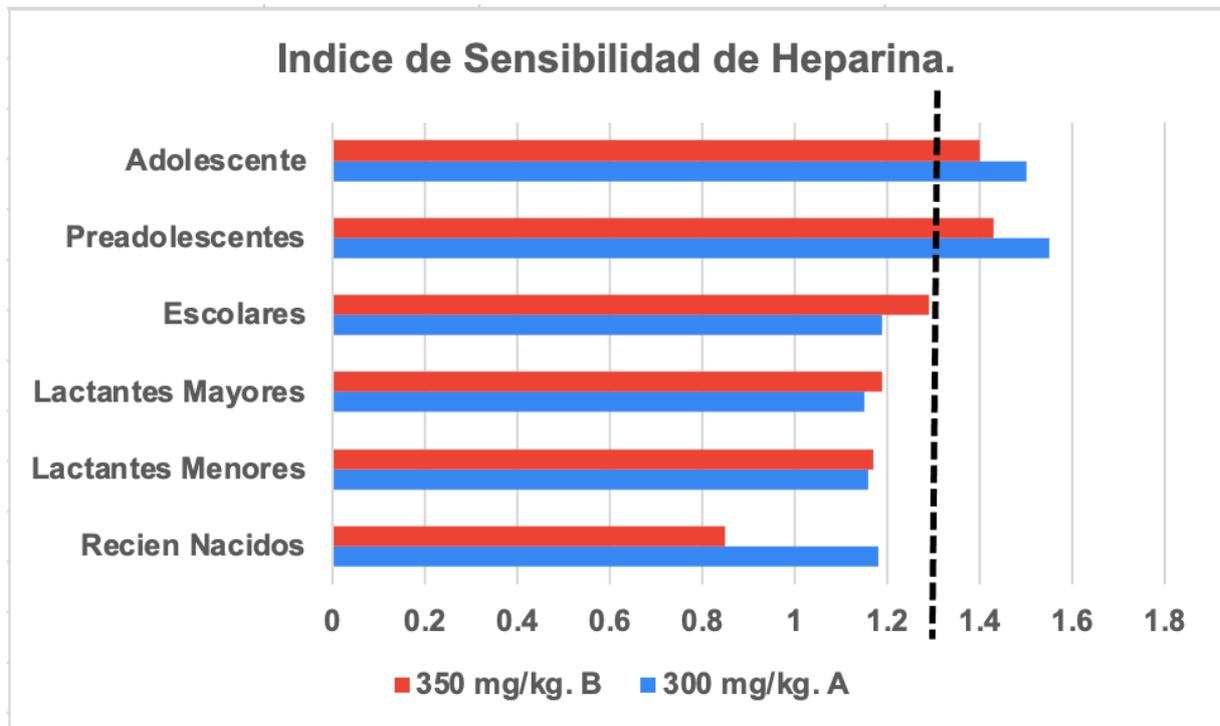
Hartley test for equal variance: F = 1.097, Sig. = 0.3551

**Tabla 5. Cantidad de transfusión intraoperatoria por peso en los Grupo A Grupo B**

<b>Recien Nacidos</b>	<b>Transf cc/kg</b>
300 mg/kg	30.2
350 mg/kg	<b>60.2</b>
<b>Lactantes Menores</b>	
300 mg/kg	22.5
350 mg/kg	<b>30.8</b>
<b>Lactantes Mayores</b>	
300 mg/kg	5.1
350 mg/kg	<b>12</b>
<b>Escolares</b>	
300 mg/kg	5.3
350 mg/kg	<b>6.3</b>
<b>Preadolescentes</b>	
300 mg/kg	0.8
350 mg/kg	<b>2.4</b>
<b>Adolescente</b>	
300 mg/kg	3.9
350 mg/kg	0

Los pacientes pertenecientes a los grupos etarios más pequeños recién nacidos y lactantes menores del grupo B tuvieron mayor cantidad de transfusión por cc/kg, solo el grupo de los adolescentes no fueron transfundido en el Grupo B

## Nivel de sensibilización de la heparina como valor pronóstico de resistencia a la heparina



**Gráfico 4** Relación Índice de sensibilidad a la heparina en relación al grupo etario.

Según la gráfica 4 Solo los grupos Adolescentes y preadolescentes, seguidos de los escolares de ambos grupos A y B muestran no presentar sensibilidad a la heparina con valores promedio mayores a 1.3 a diferencia de los recién nacidos grupo A, lactantes menores y lactantes mayores de ambos grupos A Y B presentaron sensibilidad promedios menores a 1.2. resaltar los recién nacidos de grupo B presentó resistencia inferior a 8.5. Esto puede deberse a la inmadurez que aún tienen en esta etapa.

## XI. DISCUSIÓN

Las guías sobre la práctica clínica sobre anticoagulación establecida por STS/SCA/AmSECT reconoce el uso de la heparina según el peso del paciente como una recomendación Clase IIa, nivel de evidencia C, sin embargo, reconoce que no existe un consenso claro sobre el cálculo exacto de esta dosis inicial, debido a la heterogeneidad de las propias formulaciones de heparina y la respuesta variable de cada paciente. (51) En nuestro estudio el cálculo de la dosis sistémica heparina en ambos grupos se basó en el peso corporal.

En nuestros resultados se puede observar que los pacientes del grupo A (300 UI/kg) requirieron más repetición de la dosis de heparina durante el procedimiento que el grupo B, lo que significa que los pacientes tratados mostraron cierto grado de resistencia para poder lograr el ACT objetivo. en una publicación realizada por Mikko Lax y Cols. del departamento de Anestesiología de la universidad de Helsinki en Finlandia, en el 2020, donde formaron dos grupos de pacientes; los que recibieron bajas dosis de heparina (300 UI/kg) y un segundo grupo los cuales recibieron alta dosis de heparina (600 UI/ kg), uno de los resultados reportado por los autores es que el grupo que recibió baja dosis requirió al menos una dosis adicional de heparina para mantener ACT objetivo. (52)

En la actualidad no existe un consenso sobre cuál es la dosis ideal de heparina, debido a las características del paciente y de la heparina en sí. En esta pequeña investigación se puede observar que los pacientes que recibieron dosis de heparina a 300 UI/kg, la población neonatal requirió menor número de dosis adicionales, lo cual es un comportamiento diferente a lo esperado según las características de este grupo etario. Un ensayo encabezado por Cedric Manlihot encontró La actividad de antitrombina basal media fue de  $0,69 \pm 0,16$  U/ml, y fue menor en los recién nacidos que en los lactantes mayores, por consiguiente, este grupo se constituye como un reto para el manejo de la anticoagulación en CEC. (53)

El peso corporal, la edad y el género se considera uno de los factores que afectan la respuesta a la heparina no fraccionada. En particular, las mujeres son más propensas a lograr tiempo parcial de tromboplastina activado (PTTa) más largo, después de la administración de heparina no fraccionada. Además, el riesgo de trombocitopenia

asociada con heparina se incrementa en un mayor porcentaje en el sexo femenino. (54) En este estudio se puede observar que los pacientes masculinos heparinizado a 300 mg/kg (grupo A) fueron los que más dosis de heparina requirieron a diferencia de las femeninas que a pesar de poner mayor dosis heparina 350 mg/kg (grupo B) requirieron mayores repeticiones de dosis a diferencia de los masculinos.

En el análisis de este estudio los pacientes pertenecientes a los grupos etarios más pequeños Recién nacidos y lactantes menores del grupo B 350 mg/kg tuvieron mayor cantidad de transfusión por cc/kg, solo el grupo de los adolescentes no fue transfundido en el grupo B. La población quirúrgica pediátrica especialmente los neonatos e infantes pequeños, son un grupo desafiante debido a muchas de sus características únicas, con respecto al circuito de CEC, vasos sanguíneos y sistemas de coagulación inmaduros, necesidades metabólicas más altas, lo que significa mayores requerimientos de oxígeno y una mayor duración en CEC. (55)

En el análisis del Nivel de sensibilización de la heparina solo los grupos Adolescentes y preadolescentes, seguidos de los escolares de ambos grupos no presentan sensibilidad a la heparina con valores promedio mayores a 1.3. Los recién nacidos del grupo A, lactantes menores y lactantes mayores de ambos grupos presentaron sensibilidad promedios menores a 1.2. resaltar los recién nacidos de grupo B presentó resistencia inferior a 8.5. Ranucci y col. propusieron el uso de un índice de sensibilidad a la heparina (ISH). Considerándose valores inferiores a 1,3, como indicadores de resistencia a la heparina. (44) A Vieira y Cols, explican que los recién nacidos son sensibles y resistentes a la heparina estándar en comparación con los adultos debido a la diferencia de proporción de antitrombina III a (pro)trombina en los adultos y en los neonatos e infantes. Efectos de las heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en pacientes sometidos a revascularización coronaria. (56)

## XII. CONCLUSIÓN

La dosis de heparina ideal óptima sistémica en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca congénita en circulación extracorpórea durante el periodo de Mayo de 2022 a Enero de 2023 en Centro Cardiovascular en CEDIMAT no se ha logrado establecer, ya que los resultados observados muestran que en ambos grupos requirieron dosis adicionales para lograr mantener niveles de ACT objetivo, pero los hallazgos encontrados muestran lo siguiente:

- Los pacientes del grupo B 350 UI/Kg requirieron menor número de dosis complementarias (0.8 veces menor que el grupo A)
- La dosis 350 UI/Kg (Grupo B) muestra valores de TCA cercanos a los 480 seg a diferencia del Grupo A.
- Los pacientes del grupo Grupo B (350 UI/KG) requirieron mayor transfusión de glóbulos rojos que los del Grupo A (300 UI/Kg) en los grupos etarios más pequeños 60 vs 30 cc/kg en Recién nacidos 30 vs 22 cc/kg en Lactantes menores; cabe destacar que dichas transfusiones no son por sangramiento producido por heparinización sino por hemodilución característica de esta población durante el transoperatorio.
- En cuanto al nivel de sensibilización de la heparina como valor pronóstico de resistencia a la heparina solo la población preadolescente y adolescente muestran no tener resistencia a la heparina con un índice de sensibilidad  $>1,3$  en ambos grupos
- Los hallazgos de esta investigación indican que la dosis de 350 UI/kg es más favorable que la dosis de 300 UI/kg específicamente en las poblaciones de lactantes menores, mayores y escolares.

Se requieren futuros estudios para determinar si en la población neonatal se deben establecer protocolos para estandarizar una dosis mayor de heparina sistémica.

### **XIII. RECOMENDACIONES**

En este estudio se ha podido evidenciar que el aumento de la dosis de heparina sistémica en pacientes pediátricos resulta ser beneficioso durante la circulación extracorpórea mostrando ventajas en evitar reposiciones frecuentes.

Otra interesante opción es la administración de heparina en infusión continua en Circulación Extracorpórea, evitando así la dosis de repetición.

Tomando en consideración los hallazgos de este trabajo surge la necesidad de realizar futuras investigaciones, resaltando la variabilidad de la potencia de la heparina factor que da lugar a un aumento de dosis.

Realizar protocolos diseñados para la población específica para la cual trabajas, tomando en consideración aspectos favorables y desfavorables que permitan realizar las mejores alternativas en beneficios a los pacientes.

## Referencias Bibliográficas

1. Gruenwald CE MCCLLFCBLMBHHRMHVAGCA. Management and monitoring of anticoagulation for children undergoing cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *J. Extra. Corpor. Technology*. 2010 March; 42(1): p. 9-19.
2. Andrew M, VP, JM, BJ, OF, &ML. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992; 80(8): p. 1998–2005.
3. Jobes DR, NSC, SJM, &MCS. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1998; 55(5): p. 1283–1284.
4. S. M. Monitoring and management of anticoagulation in children requiring extracorporeal circulation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997; 23(6): p. 563–567.
5. CL. L. Anestesia cardíaca pediátrica. 3rd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 2005.
6. Svenmarker S, AM, JE, &HS. Measurement of the activated clotting time during cardiopulmonary bypass: differences between Hemotec ACT and Hemochron Jr apparatus. *Perfusion*. 2004; 19(5): p. 289–294.
7. Cedric Manlhiot PhD  
CEGMCPMHMBLRBMMAKCGSVAMBWMMM. Challenges with heparin-based anticoagulation during cardiopulmonary bypass in children: Impact of low antithrombin activity. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Feb; 151(2): p. 444-450.

8. C RF. Anticoagulation management and cardiac surgery in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2005; 17(1): p. 85-96.
9. D'Errico C, SJR, &MSJ. Age-related differences in heparin sensitivity and heparin-protamine interactions in cardiac surgery patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996; 10(4): p. 451–457.
10. Harnish J, BK, &CJ. Anticoagulation Strategies in Pediatric Cardiopulmonary Bypass, Weight-Based vs. Concentration-Based Approaches. *The journal of extracorporeal technology*. 2022; 54(2): p. 153–160.
11. Finley A, &GC. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2013; 116(6): p. 1210–1222.
12. DeBois WJ, LJ, EB, EH, VL, LLY, KKH, IWW, &GLN. Heparin sensitivity test for patients requiring cardiopulmonary bypass. *The journal of extra-corporeal technology*. 2006; 38: p. 307-309.
13. Ma HP, XWF, YJ, WJ, &ZH. Heparin sensitivity and postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *European journal of anaesthesiology*. 2020; 37(3): p. 162–169.
14. others MNSa. How much heparin do we really need to go on pump? A rethink of current practices. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004 November; 26(5): p. 947–950.
15. Chen Y, PPHY, &HNC. Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass in Adult Cardiac Surgery. *Journal of*

cardiothoracic and vascular anesthesia. 2022; 36(11): p. 4150–4160.

16. Warren OJ SAACea. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23(223).
17. Ho LTS LMMMea. The association between platelet dysfunction and adverse outcomes in cardiac surgical patients. *Anesthesia.* 2019; 74(1134).
18. Warren OJ WAdWKea. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23(384).
19. Thiele RH, &RJ. A 2014 Update on Coagulation Management for Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2014; 18(2): p. 177–189.
20. Bolliger D GKTK. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution.. *Anesthesiology.* 2010; 113: p. 1205-1219.
21. Rinder CS BJRHMJAKHR. Platelet activation and aggregation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1991; 75: p. 388-393.
22. Rinder CS MJRHBJAKSB. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1991; 75: p. 563-570.
23. Dyke C, AS, DW, HA, KK, LM, MGJ, SFW, SLL, vHC, &RM. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac

surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014; 147(5): p. 1458–1463.e1.

24. Levi M,FD,GH,vdLP,NB,CJL,BS,RS,HJF,JPI,SCM,GO,RR,HCP,GJC,TOM,SDR. Prevention and treatment of coagulopathy in patients receiving massive transfusions. *Vox sanguinis*. 2011; 101(2): p. 154–174.
25. Enriquez L, &SLL. Anticoagulation, coagulopathies, blood transfusion, and conservation in cardiac surgery. In S. Ghosh, F. Falter, & A. Perrine, Jr (Eds.) *Cardiopulmonary Bypass*. Cambridge University Press. 2015;; p. 51-66.
26. Nogueiras MÁP. Efecto de la heparina en pacientes sometidos a. *REVISTA ESPAÑOLA DE PERFUSIÓN*. 2016; 60(1): p. 9-23.
27. Warnock LB HD. Heparin Updated 2022 Available from. StatPearls Publishing. 2022 Jul.
28. Juan Carlos Santos Palomino MRRCCSACLMCSPMCGP. Anticoagulación en circulación extracorpórea: sistema clásico a demanda versus perfusión continua de heparina. *REVISTA ESPAÑOLA DE PERFUSIÓN*. 2020; 69(1): p. 5-13.
29. Finley A, &GC. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and analgesia*. 2013; 116(6): p. 1210–1222.
30. Shuhaibar MN, HM, MMH, OA, &AT. How much heparin do we really need to go on pump? A rethink of current practices. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2004 November; 26(5): p. 947–950.

31. Despotis GJ, JJH, HCW, JAA, KK, GLT, SSA, SE, RM, &LDG. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1995; 110(1): p. 46–54.
32. Ito K, SK, OMea. Investigation of real-world heparin resistance and anticoagulation management prior to cardiopulmonary bypass: report from a nationwide survey by the Japanese Association for Thoracic Surgery heparin resistance working group. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2023.
33. Dietrich W BSSMRJ. Low preoperative antithrombin activity causes reduced response to heparin in adult but not in infant cardiac-surgical patients. *Anesth Analg*. 2001; 92(1): p. 66–71.
34. Chen TY HCTC. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol*. 1993; 44(1): p. 276-279.
35. Chan T HNLC. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin resistance. *Perfusion*. 2006; 21(1): p. 99–103..
36. Stiller B LJMFMVWYHMea. Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device. *Intensive Care Med*. 2004; 30(1): p. 1814-1820.
37. Codispoti M LCSDea. Individualized heparin and protamine management in infants and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(1): p. 922–927.
38. ustine Harnish M, Kevin Beyer M, Julie Collins CLM. Anticoagulation Strategies in Pediatric Cardiopulmonary Bypass,

Weight-Based vs. Concentration-Based Approaches. *Tecnología J Extra Corpor.* 2022 junio; 54(2): p. 153–160.

39. Guzzetta NA MBTKea. An evaluation of the effects of a standard heparin dose on thrombin inhibition during cardiopulmonary bypass in neonates. *Anesth Analg.* 2005; 100(1): p. 1276–1286.
40. Gravlee GP DRHJea. Cardiopulmonary bypass and mechanical support: Principles and practice). In. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 430 - 475.
41. Gruenwald C, dSV, CAK, &AM. Whole blood heparin concentrations do not correlate with plasma antifactor Xa heparin concentrations in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2000; 15(3): p. 203–209.
42. Kern FH, MNJ, SJJ, &HPR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Te Annals of thoracic surgery.* 1992; 54(3): p. 541–546.
43. Britta U. O'Carroll-Kuehn MF,HMMF. Management of coagulation during cardiopulmonary bypass. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2007 December; 7(6): p. 195–198.
44. Rios Pinzon NR, AB, &ANA. Efectos de las heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en pacientes sometidos a revascularización coronaria. *Revista En Bomba.* 2021; 4(1): p. 18–24.
45. Administration USFaD. FDA Drug Safety Communication: Update: Follow up to the Public Health Alert about Changes to the Heparin Sodium USP Monograph. In ; 2010.

46. Sniecinski RM, BGE, &SLL. Anticoagulation Management and Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass: A Survey of Society of Cardiovascular Anesthesiologists Members. *Anesthesia and analgesia*. 2019; 129(2): p. e41–e44.
47. Sabbagh AH, CGK, SP, ABJ, &GW. Fresh frozen plasma: a solution to heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1984; 37(6): p. 466–468.
48. TibiP, MRS, HJ, BRA, FD, MCD, SM, CD, SAH, DT, SLL, FV, FS, KK, &MBS. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *The Annals of thoracic surgery*. 2021; 112(3): p. 981–1004.
49. Patnaik MM, &MS. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia. the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2008; 14(6): p. 1229–1239.
50. Øvrum E, TG, TS, SB, RMA, IR, &ØR. Heparinized cardiopulmonary bypass circuits and low systemic anticoagulation: an analysis of nearly 6000 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. ; 141.(5): p. 1145–1149.
51. Rivera Jiménez Karina Edith BSBGSRARAGPPMZJRJCRVYEABB. Estado actual de la heparinización y monitoreo de la anticoagulación durante circulación extracorpórea en pacientes adultos: tendencias en latinoamérica. *En Bomba*. 2022; 6(1).
52. Lax M, PE, HS, SA, LR, &RP. Heparin Dose and Point-of-Care Measurements of Hemostasis in Cardiac Surgery-Results of a Randomized Controlled Trial. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020; 34(9): p. 2362–2368.

53. Manlihot C, GCE, HHM, BLR, CAK, VAGS, &MBW. Challenges with heparin-based anticoagulation during cardiopulmonary bypass in children: Impact of low ant thrombin activity. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016; 151(2): p. 444-450.
54. Gutiérrez-Chico JL, &MJ. Gender differences in cardiovascular therapy: focus on antithrombotic therapy and percutaneous coronary intervention. *Drugs*. 2013; 73(17): p. 1921–1933.
55. Sebastian R, &AMI. Blood Conservation and Hemostasis Management in Pediatric Cardiac Surgery. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021; 8.
56. A Vieira LBFOMA. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: An explanation. *Thrombosis Research*. 1991; 63(1): p. 85-98.
57. Warren OJ WAdWKea. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 23(384).

#### **XIV. Presupuesto.**

Insumos	cantidad	precio unitario	Total
Resumen de papel	2	RD\$ 400	RD\$ 800.00
Resumen de coordinación copias	4	RD\$ 0.00	RD\$ 0.00
Impresión y encuadernación de informe	200	RD\$ 2.00	RD\$ 400.00
	3	RD\$ 875.00	RD\$ 2,625.00
Total			RD\$ 3,825.00

## XV. CRONOGRAMA

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Elaboración de propuesta											
presentación de propuesta											
Reunión con involucrados											
Elaboración base de datos											
Recolección de datos											
Digitación de datos											
Análisis de datos											
Elaboración de informe											

## XVI. EVALUACIÓN

Sustentante

---

Asesores:

---

Dr. Fradwikigns Vargas Reyes

---

Licda. Brígida Aguerrevere

Autoridades:

---

Jefe Depto. Enseñanza

---

Jefe Depto. Perfusión

---

Dra. Claridania Rodríguez  
UNPHU

---

Dr. William Duke  
UNPHU

Fecha de Presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_