

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT)
Maestría en Circulación Extracorpórea

Efectos de las Heparinas no Fraccionadas sobre el Tiempo de Coagulación
Activado en Pacientes Sometidos a Revascularización Coronaria en el
Departamento de Cirugía Cardiovascular de Adultos en el Centro de Diagnóstico,
Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT);
2018 - 2019



Trabajo Final de Master para optar por el título de maestría en:
Especialista en Perfusión y Circulación Extracorpórea

Sustentante:

Lic. Nestor Raul Rios Pinzon

Asesores:

Mg. Brígida Aguerrevere Branger (Tutor)

Mg. Aníbal Arteaga Noriega (Cotutor)

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

AGRADECIMIENTOS

A MIS MADRES

Doris Patricia Pinzon Osorio y Obdulía Osorio de Pinzon quienes me impulsaron y motivaron para alcanzar mis metas y ser cada día mejor profesional y mejor persona. A esas mujeres que me han acompañado toda la vida, hasta en los momentos más difíciles, para ellas todos mis logros.

A MI ESPOSA

Abigail Pérez Mateo quien siempre tuvo tiempo para mí y estuvo a mi lado en la adversidad, a esa incansable mujer que siempre me brindó su apoyo y compañía sin medida, para ella este logro.

A MIS MAESTROS

Brígida Aguerrevere, Fradwilking Vargas, Yajaira Ramírez, Carisa Nieves y Claridad Rodríguez quienes con dedicación y empeño se esforzaron cada día en brindarme su apoyo y conocimientos en el camino de formarme como un excelente profesional en la perfusión. Para ellos mis más sinceros agradecimientos.

A MIS COMPAÑERAS

Rosa María Román, Karen Beckford y Yaosca Mercado con quienes compartí esta experiencia de Máster, los aciertos y los errores, la perfusión y ECMO. Para ellas mi más sincero aprecio y apoyo en este camino que inicia.

Resumen	4
Abstrac	6
Título del proyecto	7
Planteamiento del problema	7
Justificación.....	7
Antecedentes del problema	8
Objetivo General.....	11
<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>11</i>
Marco teórico.....	12
<i>Heparina</i>	<i>12</i>
<i>Bypass Cardiopulmonar.....</i>	<i>22</i>
<i>Cirugía De Revascularización Coronaria.....</i>	<i>26</i>
<i>Heparinización en bypass Cardiopulmonar</i>	<i>31</i>
Marco metodológico	47
<i>Aspectos éticos</i>	<i>47</i>
<i>Unidad de análisis</i>	<i>47</i>
<i>Variables.....</i>	<i>48</i>
<i>Población y Muestra</i>	<i>49</i>
<i>Nivel de investigación.....</i>	<i>49</i>
<i>Diseño de la investigación.....</i>	<i>49</i>
Resultados	51
Discusión	56
Conclusión.....	62
Recomendaciones.....	63
Referencias bibliográficas.....	64
Anexos.....	69
I. <i>Formulario de recolección:.....</i>	<i>69</i>
II. <i>Costos y Recursos.....</i>	<i>70</i>
III. <i>Carta de aprobació.....</i>	<i>71</i>

Resumen

Durante la cirugía de revascularización coronaria (CRVC) se ha observado un comportamiento diferente con respecto a los tiempos de coagulación activada (TCA) en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar (BCP). Mostrando en estos, valores disminuidos y mayor repetición de dosis de heparina. La administración de la heparina no fraccionada es necesaria para alcanzar un valor óptimo en los TCA que debe ser igual o superior a 480 segundos para poder iniciar la circulación extracorpórea y proceder con la cirugía de revascularización coronaria. Objetivo: Se realizó este estudio para determinar los efectos diferentes heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Metodología: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con enfoque cuantitativo de las bases de dato del departamento de cirugía cardíaca de adultos del centro diagnóstico de medicina avanzada y telemedicina donde se escogieron de forma aleatoria 90 pacientes adultos en total, los cuales se dividieron en 3 grupos según marca de heparina de 30 pacientes cada uno. Se utilizó en cada grupo una de las tres marcas de heparinas sódicas (***Cristalia, Leo y Sanderson***) en donde solo se usó esa marca de heparina en toda la cirugía en cada caso de cada grupo y se analizó su efectividad con el tiempo de coagulación activado e índice de sensibilidad a la heparina además fueron analizado comorbilidades: Diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente y su relación con el tiempo de coagulación activado. Resultados: La heparina **Leo** muestra superioridad en los efectos de las heparinas no fraccionadas en comparación a las otras heparinas no fraccionadas **Sanderson** y **Cristalia** en alcanzar valores óptimos de tiempo de coagulación activado igual o superior a 480 segundos por lo que requirió menos repeticiones de dosis de heparina. Conclusión: Los efectos de las heparinas no fraccionadas en los tiempos de coagulación activado en cirugía de revascularización coronaria pueden variar dependiendo de la marca comercial de la heparina y comorbilidades como la diabetes mellitus tratada con insulina mostrando mejores efectos con las heparinas no fraccionadas en relación con los tiempos de coagulación activado en

comparación a los pacientes con diabetes mellitus que no tienen tratamiento con insulina.

Palabras claves: Heparina no fraccionada, tiempo de coagulación activado, cirugía de revascularización coronaria, índice de sensibilidad a la heparina.

Abstract

During coronary revascularization surgery (CRVC) a different behavior has been observed with respect to activated coagulation times (ACT) in patients undergoing cardiopulmonary bypass (BCP). Showing in these, decreased values and greater dose repetition of heparin. The administration of unfractionated heparin is necessary to achieve an optimal value in eating disorders that must be equal to or greater than 480 seconds in order to start extracorporeal circulation and proceed with coronary artery bypass surgery. Objective: This study was conducted to determine the different effects of unfractionated heparins on the activated coagulation time ACT in patients who underwent into coronary artery bypass surgery. Methods: A retrospective descriptive study was carried out with a quantitative approach from the databases of the department of adult cardiac surgery of the Diagnostic Center of Advanced Medicine and Telemedicine CEDIMAT where 90 adult patients were randomly selected, and were divided into 3 groups assigning 30 patients to each heparin brand. In each group, one of the three brands of sodium unfractionated heparins (Cristalia, Leo and Sanderson) was considered, only one brand of heparin was used during the entire surgery in each case of each group and was analyzed with the activated time of coagulation ACT. The heparin sensitivity index and comorbidities were also analyzed: insulin and non insulin dependent Diabetes mellitus and its relationship with the activated coagulation time ACT. Results: Leo heparin shows superiority in the effects of unfractionated heparins compared to the others: Sanderson and Cristalia unfractionated heparins in reaching optimal values of activated coagulation time equal to or greater than 480 seconds, so it requires less repetitions of doses of Heparin. Conclusion: The effects of unfractionated heparins on activated coagulation time in coronary artery bypass graft can vary from brand name of heparin and comorbidities such as insulin-treated diabetes mellitus showing better effects in relation to activated coagulation times compared to patients with diabetes mellitus who do not have insulin treatment.

Keywords: Unfractionated heparin, activated coagulation time, coronary artery bypass grafting, heparin sensitivity index.

Título del proyecto

Efectos de las heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en pacientes sometidos a revascularización coronaria en el departamento de cirugía cardiovascular de adultos en el Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina, Santo Domingo, República Dominicana en el año 2018 hasta 2019.

Planteamiento del problema

¿Cuál es el efecto de las heparinas no fraccionadas sobre el tiempo de coagulación activado en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria?

Justificación

La investigación surge a raíz del cuestionamiento de la importancia que tiene la administración de heparina no fraccionada en el bypass cardiopulmonar, tomando en cuenta que es parte fundamental en el inicio y mantenimiento de la anticoagulación en el circuito de bypass cardiopulmonar en la cirugía de revascularización coronaria.

La coagulación del circuito de bypass cardiopulmonar se considera un evento catastrófico el cual de no tomar medidas a tiempo desencadenaría la suspensión del bypass cardiopulmonar continuando con la hipoperfusión y en el peor de los casos la muerte del paciente. En nuestro centro utilizamos tres tipos de heparina no fraccionada (Leo, Sanderson y Cristalia) las cuales se utilizan en todos los procedimientos que ameriten anticoagulación y con este estudio pretendemos aportar precisamente sobre el efecto de las heparinas no fraccionadas en la cirugía de revascularización coronaria con bypass cardiopulmonar relacionándolas directamente con el tiempo de coagulación activado, factores que puedan alterar tener valores óptimos de TCA y cual necesita menor repetición de dosis de heparina no fraccionada.

Posterior a identificar todos estos factores, ayudaremos a disminuir el riesgo de coagulación del circuito de bypass cardiopulmonar en la cirugía de revascularización coronaria.

Antecedentes del problema

Durante la cirugía de revascularización coronaria (CRVC) se ha observado un comportamiento diferente con respecto a los tiempos de coagulación activada (TCA) en pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar (BCP). Mostrando en estos, valores disminuidos y mayor repetición de dosis de heparina.(1) La administración de la heparina no fraccionada es necesaria para alcanzar un valor óptimo en los TCA que debe ser igual o superior a 480 segundos para poder iniciar la circulación extracorpórea y proceder con la cirugía de revascularización coronaria.(2) La Farmacopea de los Estados Unidos cambió los estándares para la heparina no fraccionada (UHF), lo que resultó en una reducción de la potencia de aproximadamente un 10%.(3) Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron UHF y al menos un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) después del inicio de la perfusión,(3) pero concluyó que no se encontraron diferencias entre los grupos con respecto al sangrado o los eventos trombóticos durante la hospitalización o durante 30 días. En los pacientes que recibieron UHF, dosificados según el nomograma de las instituciones, no se encontraron resultados clínicamente significativos entre las potencias UHF antiguas y nuevas.(3)

Actualmente hay diferentes marcas comerciales de heparinas no fraccionadas en el mercado según el país, marca comercial y laboratorio. En este estudio se revisarán las marcas de heparina no fraccionada usadas en CRVC en República Dominicana. La importancia de usar una marca de heparina en específico que no solo cumpla el efecto de alcanzar un TCA óptimo si no también evitar sangrados u otros efectos adversos como se menciona en el estudio realizado en pacientes sometidos a CRVC que titula *“Las diferencias sutiles en las heparinas comerciales pueden tener serias consecuencias para los pacientes con derivación cardiopulmonar”*.(4) El cual

fue un ensayo randomizado aleatorio controlado, que comparo los efectos anticoagulantes de hepalean con los de heparina no fraccionada en pacientes sometidos a bypass de arteria coronaria con bypass cardiopulmonar.(4) La conclusión fue que el uso de heparina no fraccionada se asociaba con mayores requerimientos de dosis de heparina y protamina que hepalean.(4) Estos hallazgos indicaron que las preparaciones de heparina no fraccionada no son intercambiables y sugieren que se necesita una comparación directa de la potencia con la marca en uso si se realiza un cambio para garantizar que los agentes ejerzan efectos anticoagulantes similares in vivo.(4)

No solo hay antecedentes de casos de eventos adversos con diferentes marcas de heparina en pacientes adultos sometidos a CRVC también hay eventos en pacientes pediátricos con uso de bypass cardiopulmonar como refiere el estudio *“La marca de heparina se asocia con resultados posquirúrgicos en niños sometidos a cirugía cardíaca”*.(5) Donde se busco determinar si el uso de marcas específicas de heparina no fraccionada durante el bypass cardiopulmonar para la cirugía cardíaca pediátrica se asoció con diferencias en los resultados postoperatorios, especialmente con respecto a la incidencia de hemorragias y complicaciones tromboembólicas.(5) El cual concluyó que la marca de heparina utilizada durante el bypass cardiopulmonar para cirugía cardíaca pediátrica se asoció con complicaciones hemorrágicas y resultados clínicos. Las diferentes marcas de heparinas no fraccionadas no deben considerarse equivalentes sin una validación adecuada en ensayos formales.(5)

En relación a la heparina no fraccionada revisaremos otro factor llamado resistencia a la heparina, la cual está definida como la imposibilidad de alcanzar un cierto valor de tiempo de coagulación activado (TCA) después de la administración de una dosis de heparina.(6) La resistencia a la heparina es más común en pacientes que reciben heparina no fraccionada preoperatoriamente; sin embargo, esto puede extenderse también a pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular.(6) Ranucci y col. propusieron el uso de un índice de sensibilidad a la heparina (ISH), que se

calcula usando una fórmula: $(\text{TCA después de heparina} - \text{TCA basal}) / \text{dosis de heparina inicial (400 UI/kg)}$ y que con un valor inferior a 1.3 indicaría la resistencia a la heparina.(6)

En el mundo las instituciones de salud de alto nivel que realicen cirugía cardiovascular poseen más de una marca de heparina no fraccionada para los diferentes procedimientos. En República Dominicana la institución *Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina* (CEDIMAT) actualmente posee en sus productos tres marcas comerciales diferentes de heparinas no fraccionada: **(Cristalia, Leo y Sanderson)** y hemos observado que en la CRVC puede obtenerse valores diferentes de TCA con las diferentes marcas de heparinas lo que conlleva a mayor administración de dosis de heparina no fraccionada previo y en bypass cardiopulmonar.

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento de las diferentes marcas heparinas no fraccionadas en la CRVC comprobando la eficacia de cada una con respecto a los TCA y con cual deben administrarse mayor cantidad de dosis de heparina.

Objetivo General

- Determinar los efectos de las heparinas no fraccionadas (**Cristalia**, **Leo** y **Sanderson**) sobre el tiempo de coagulación activado en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria.

Objetivos específicos

- Caracterizar sociodemográficamente factores que alteren la respuesta a la heparina no fraccionada en relación con el tiempo de coagulación activado en los pacientes sometidos a CRVC.
- Describir el comportamiento de los tiempos de coagulación activados (TCA) en las CRVC con las diferentes heparinas no fraccionadas.
- Diferenciar el índice de sensibilidad a la heparina de los pacientes con CRVC.

Marco teórico

Heparina

Las características de la heparina más específicamente descrita como un glicosaminoglicano, es un polisacárido que reside casi exclusivamente en los mastocitos.(2) Claramente, la heparina endógena no juega un papel significativo en el mantenimiento de la fluidez de la sangre circulante.(2,7) Heparan, un glicosaminoglicano relacionado que tiene un contenido de azufre sustancialmente más bajo, cuelga tentadoramente de las membranas de las células endoteliales para atraer la antitrombina III circulante (ATIII) de forma irresistible y potenciar la inhibición de la trombina.(2,7) La anticoagulación fisiológica en la interfaz sangre-tejido no deriva de la heparina sino de la heparan.(2,7)

La mayoría de las preparaciones de heparina se pueden describir cómo no fraccionadas,(2,7) lo que significa que el compuesto de heparina aislado de los tejidos animales contiene moléculas de heparina de varias longitudes, con pesos moleculares que varían de 3.000 a más de 40.000 Da.(2,7) La masa molecular media se aproxima a 15,000 Da La distribución del peso molecular varía un poco con la fuente de tejido, la fuente animal y el método de purificación.(2,7) Esta variabilidad tiene cierta relevancia clínica porque el espectro de acciones clínicas de la heparina deriva en parte de la distribución del peso molecular de un compuesto de heparina.(2,7) Como resultado, cada preparación comercial de heparina no fraccionada podría describirse mejor como una familia de medicamentos con acciones y potencia que pueden variar de un lote a otro.(2,7)

La heparina se puede extraer de varios tejidos y de varias especies de mamíferos. Aunque el nombre heparina se seleccionó porque la sustancia se aisló originalmente de extractos de hígado, la mucosa intestinal y el tejido pulmonar representan las fuentes comerciales más comunes.(2,7) La heparina de la mucosa tiende a tener un peso molecular medio más bajo, una estructura de polisacárido más reticulada y un

costo menor que la heparina pulmonar. Las diferencias en la fuente de tejido de la que se extrae la heparina influyen en la estructura molecular y la actividad más que las diferencias en la fuente animal.(2,7) Sin embargo, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear ha permitido identificar diferencias entre la heparina de la mucosa porcina y bovina en la sulfatación de varias subunidades.(2,7) La espectroscopia de resonancia magnética nuclear también ha demostrado un mayor contenido de unidades de glucosamina 3-O-sulfatada (sitio activo para la unión de ATIII) en heparina de la mucosa bovina. Los fabricantes de heparina extraen con mayor frecuencia heparina de la mucosa de los cerdos (heparina de la mucosa porcina) y heparina de pulmón del ganado (heparina de pulmón bovino).(2,7)

Se han utilizado cuatro ensayos en los últimos años para determinar la potencia de la heparina no fraccionada (HU), incluidos los estándares internacionales, estadounidenses, británicos y europeos.(2,7) El Estándar Internacional representa la media de los métodos farmacopeicos, lo que resulta en alguna variación en la potencia entre las unidades internacionales (UI) y las unidades de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).(2,7) El ensayo USP define 1 unidad USP como la cantidad de heparina que mantiene la fluidez de 1 ml de plasma de oveja citratado durante 1 hora después de la recalcificación.(2,7) El método de la Farmacopea Británica (FB) utiliza sangre de buey sulfatada activada con tromboplastina.(2,7) El método FB ha sido reemplazado por un método de la Farmacopea Europea (FE), que recalcifica el plasma de oveja en presencia de caolín y cefalina incubados durante 2 minutos, lo que constituye un TTPa para plasma de oveja.(7) El método EP estandariza rigurosamente la recolección de plasma de oveja, lo que podría disminuir la variabilidad del ensayo previamente reportada entre lotes de sustrato de plasma de oveja.(2,7) Aunque existe especulación sobre la importancia clínica de la variabilidad de lote a lote en la potencia de la heparina, parece más probable que las diferencias farmacodinámicas representen la mayoría de las variaciones observadas en la respuesta clínica de anticoagulación a la heparina.(2,7) Debido a que la relación entre masa (miligramos) y potencia (unidades) varía entre las

preparaciones de heparina, parece más sensato registrar las dosis de heparina en unidades que en miligramos.(2,7)

La heparina induce la anticoagulación principalmente al potenciar la actividad de ATIII (o "antitrombina"), una glucoproteína plasmática (GP) con un peso molecular de 58,000 Da.(2,7) La heparina se une a un residuo de lisina en ATIII, alterando así la configuración de ATIII y haciéndolo mucho más atractivo para la trombina.(2,7) Por lo tanto, la heparina aumenta la potencia inhibidora de la trombina de ATIII circulante en un factor de 1,000 o más.(2,7) Además de convertir el fibrinógeno en fibrina enzimáticamente, la trombina activa los cofactores VIII y V, lo que aumenta en gran medida la tasa de formación de coágulos de fibrina a través de las vías intrínseca y común, respectivamente.(2,7)

El uso de la heparina es imprescindible en la anticoagulación del paciente que será sometido a cirugía con bypass cardiopulmonar por lo que también es importante investigar sus efectos pre, intra y posoperatorio. En un estudio se investigó los cambios en el manejo de la anticoagulación perioperatoria utilizando un sistema basado en la concentración de heparina (BCH) y su efecto en el resultado postoperatorio.(8) 39 pacientes fueron sometidos a cirugía de corazón electiva, fueron asignados aleatoriamente a un enfoque basado en la concentración de heparina (grupo de estudio de 17 pacientes) o un sistema estándar de anticoagulación basado en TCA (grupo control: 22 pacientes).(8) Los resultados de los pacientes en el grupo de estudio recibieron una dosis estadísticamente más alta de heparina y una dosis menor de protamina en comparación con el grupo control.(8) El recuento de plaquetas postoperatorias fue significativamente mayor en el grupo de.(8) Ninguno de los pacientes del estudio, pero seis pacientes en el grupo control requirieron transfusión de productos sanguíneos.(8) No se registraron diferencias en la actividad antitrombina postoperatoria, el sangrado y otros resultados clínicos.(8) Se concluyó que el sistema BCH, al facilitar el mantenimiento de una concentración estable de heparina y al determinar una dosis adecuada de

protamina, se asocia con un consumo reducido de plaquetas y no aumenta el consumo de AT-III y el sangrado postoperatorio.(8)

La Farmacopea de los Estados Unidos cambió los estándares para la heparina no fraccionada (UHF), lo que resultó en una reducción de la potencia de aproximadamente un 10%.(3) A pesar de la reducción en la potencia, no se recomendaron nuevas recomendaciones para la dosificación de UHF. Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron UHF y al menos un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) después del inicio de la perfusión.(3) Los pacientes que recibieron UHF antes de abril de 2010 fueron recolectados como pacientes de potencia de UHF viejos versus aquellos que recibieron UHF después del 1 de mayo de 2010 se definieron como nuevos pacientes de potencia de UHF.(3) El punto final primario fue el tiempo para un TTPa terapéutico. Los puntos finales secundarios incluyeron el número de eventos tromboticos venosos (ETV) y eventos de sangrado durante la hospitalización hasta 30 días después del alta.(3) Los eventos tromboticos se definieron como síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular isquémico y ETV.(3) El sangrado se definió de acuerdo con la escala de sangrado.(3) Un total de 359 pacientes fueron incluidos para evaluación, 181 en el antiguo grupo UHF y 178 en el nuevo grupo UHF.(3) Los pacientes que recibieron UHF antigua y un bolo inicial tuvieron TTPa más altos que aquellos que recibieron UHF nueva y un bolo inicial.(3) No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto al sangrado o los eventos tromboticos durante la hospitalización o durante 30 días. En los pacientes que recibieron UHF, dosificados según el nomograma de las instituciones, no se encontraron resultados clínicamente significativos entre las potencias UHF antiguas y nuevas.(3)

Con respecto si hay antecedentes que determinaran si el uso de marcas específicas de heparina durante el bypass cardiopulmonar para la cirugía cardíaca mostraba diferencias en su efecto y se encontró un estudio de diferentes marcas de heparina en bypass cardiopulmonar en cirugía cardíaca pediátrica(5) que asoció con diferencias en los resultados postoperatorios, especialmente con respecto a la incidencia de hemorragias y complicaciones tromboembólicas.(5) Se comparó los

resultados postoperatorios de las cirugías cardíacas pediátricas realizadas con Hepalean (Organon Teknika) con las realizadas con heparina PPC (Pharmaceutical Partners of Canada).(5) Los resultados en total, se revisaron 903 operaciones, 289 (32%) con Hepalean y 614 (68%) con heparina PPC.(5) En los modelos de regresión multivariable, ajustados por las características de los pacientes, el uso de heparina y la elección de agentes antifibrinolíticos, el uso de heparina PPC se asoció con un mayor uso de transfusiones de glóbulos rojos en las primeras 48 horas postoperatorias, mayores probabilidades de complicaciones hemorrágicas, complicaciones tromboembólicas, reoperación temprana no planificada mayor estadía postoperatoria en la unidad de cuidados intensivos y estadía hospitalaria más larga.(5) Se concluyó que la marca de heparina utilizada durante el bypass cardiopulmonar para cirugía cardíaca pediátrica se asoció con complicaciones hemorrágicas y resultados clínicos.(5) Las diferentes marcas de heparina no deben considerarse equivalentes sin una validación adecuada en ensayos formales.(5)

Otros antecedentes en las diferencias de las heparinas comerciales comparando la potencia, la reversibilidad y el riesgo de hemorragia perioperatoria de hepalean con los de la heparina PPC.(4) Se realizó un ensayo randomizado aleatorio controlado, de grupo paralelo, doble centro, para comparar los efectos anticoagulantes de hepalean con los de PPC heparina en pacientes sometidos a bypass de arteria coronaria con bypass cardiopulmonar.(4) Los resultados: Desde el 1 de junio de 2011 hasta el 30 de junio de 2011, asignamos aleatoriamente a 11 pacientes para recibir heparina PPC y 10 para recibir hepalean.(4) A pesar de las dosis iniciales similares de heparina, la mediana del tiempo inicial de coagulación activado fue numéricamente menor en el grupo de heparina PPC que en el grupo de hepalean.(4) Los que recibieron heparina PPC requirieron una dosis de heparina total mayor y una dosis mayor de heparina por kilogramo que aquellos hepalean.(4) Los resultados secundarios clave incluyeron un aumento de la dosis media total de protamina y una tendencia hacia una mayor producción de tubo torácico dentro de las 24.(4) Concluyeron que el uso de heparina PPC se asoció con mayores requerimientos de dosis de heparina y protamina que hepalean.(4) Estos hallazgos indican que las preparaciones de heparina no son intercambiables y sugieren que

se necesita una comparación directa de la potencia con la marca en uso si se realiza un cambio para garantizar que los agentes ejerzan efectos anticoagulantes similares in vivo.(4)

Heparina leo

La Heparina es una mezcla heterogénea de polisacáridos sulfatados con pesos moleculares comprendidos entre 1.500 y 35.000, siendo el peso molecular medio de 15.000.(9) La Heparina previene la coagulación de la sangre in vivo e in vitro.(9) Actúa potenciando la inhibición de diversos factores de coagulación activados incluyendo la trombina y el factor X.(9) La Heparina incrementa el tiempo de coagulación de forma inmediata tras su administración y durante hasta 6 horas tras inyección intravenosa y durante aproximadamente 8 horas tras inyección subcutánea.(9)

El frasco de heparina **Leo** por cada ml de solución inyectable contiene 5.000 UI de Heparina sódica. Cada vial (5 ml) contiene 25.000 UI de Heparina sódica.(9) Los excipientes son alcohol bencílico, Parahidroxibenzoato de metilo (E218), Parahidroxibenzoato de propilo (E216), Citrato de sodio Cloruro de sodio, Agua para preparaciones inyectables, Ácido clorhídrico (ajustador de pH).(9) Las propiedades farmacocinéticas de la Heparina son de no absorberse desde el tracto gastrointestinal.(9) Tras administración intravenosa o subcutánea, se une extensamente a proteínas plasmáticas.(9) La vida media depende de la dosis y de la vía de administración, así como del método de cálculo utilizado, existiendo además una gran variabilidad inter- e intra-individual, por ello, se ha situado entre 1 y 6 horas, con un valor medio de 1,5 horas.(9) Estos valores pueden prolongarse ligeramente en caso de insuficiencia renal, disminuyen en pacientes con un embolismo pulmonar y pueden tanto aumentar como disminuir en pacientes con insuficiencia hepática.(9) La Heparina se elimina a nivel de sistema reticuloendotelial.(9) Se excreta con la orina, principalmente metabolizada, aunque administrada a dosis altas, hasta un 50% se elimina inalterada.(9)

En el bypass cardiopulmonar actúa en la prevención de la coagulación en el circuito durante la cirugía cardíaca.(9) Se recomienda administrar una dosis de Heparina ajustada en bolo de 60-100 UI/kg de peso corporal hasta alcanzar un tiempo de coagulación activada (TCA) de 400 segundos (si el TCA se determina por el método HemoTec) o de 480 segundos (si el TCA se determina por el método HemoChron).(9) En caso de emplearse concomitantemente inhibidores del receptor GPIIb/IIIa, se recomienda disminuir el bolo de Heparina a 50-70 UI/kg hasta alcanzar un TCA > 300 segundos.(9)

Heparina Sanderson

La heparina **Sanderson** es un anticoagulante con estructura de mucopolisacárido (glucosaminoglicano) sulfatado, formado por cadenas con un peso molecular medio de 12.000 a 15.000 Dalton.(10) La heparina se comporta como un inhibidor indirecto de la trombina gracias a su capacidad de potencial el inhibidor fisiológico antitrombina que actúa fundamentalmente sobre la trombina (FIIa) y el factor X activo (FXa), y en menor medida sobre los factores activos FIXa.(10) Al inactivar a la trombina también impediría la activación de los factores V y VIII inducida por trombina. Por ello se impediría la formación de fibrina por la activación del fibrinógeno por la trombina.(10)

Cada frasco contiene Heparina Sódica (de mucosa intestinal porcina) 25.000 U.I. en excipientes de 5 ml. Existe una gran variabilidad en la respuesta anticoagulante con dosis fijas de heparina, de ahí la necesidad de realizar un control con el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA).(10) La dosis óptima de heparina es aquella capaz de alargar el TTPA entre 1,5 y 2,5 veces los valores normales, lo que equivale a unos niveles de heparina en plasma entre 0,3 -0,7 UI anti-Xa/ml.(10)

La heparina, cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, presenta una biodisponibilidad del 100%, mostrando su actividad anticoagulante de manera inmediata.(10) La unión a proteínas plasmáticas es alta, por lo que la heparina puede desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas, potenciando su

acción.(10) La semivida de eliminación de la heparina es variable y dosis dependiente, entre 30 minutos para la dosis de 25 UI/kg, y 2,5 horas para la dosis de 400 UI/kg. La eliminación es renal, generalmente en forma de metabolitos.(10) Tratamiento y prevención de la trombosis en el circuito de circulación extracorpórea durante cirugía cardíaca se recomienda heparinizar al paciente con 150- 300 UI/kg variando la dosis en función de las pruebas de coagulación que se vayan realizando para controlar los niveles de anticoagulación.(10)

Se ha observado en pacientes ancianos (especialmente en mujeres) un incremento en el riesgo de hemorragias durante el tratamiento con heparina, particularmente si además padecían una insuficiencia renal y/o hepática.(10) La heparina sódica puede suprimir la secreción renal de aldosterona ocasionando una hipopotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que están recibiendo fármacos ahorradores de potasio.(10) El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia, pero es normalmente reversible.(10) Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con heparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días.(10) En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³.(10) Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina.(10) Por ello, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas al inicio del tratamiento con heparina sódica y posteriormente controles periódicos hasta finalizar el mismo. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de plaquetas (30-50%) con respecto al valor basal, asociada con resultados positivos o desconocidos de la prueba in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de heparina sódica.(10)

El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia.(10) Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con heparina sódica. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico.(10) En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización intravenosa de sulfato de protamina.(10) La cantidad de sulfato de protamina varía en función del tiempo transcurrido entre el momento de la inyección de heparina y el momento en que se desee neutralizar el efecto, y de la dosis inyectada. Cada miligramo de protamina neutraliza la actividad de 100 U.I. de heparina.(10)

Heparina Cristalia

La heparina consiste en 10-15 cadenas de polisacáridos unidas a una proteína central, formando proteínoglicanos de alto peso molecular, que se encuentran dentro de los mastocitos de muchos tejidos animales, incluidos los pulmones, el hígado y los intestinos.(11) Libre de actividad anticoagulante intrínseca, actúa intermediado por un componente plasmático endógeno llamado cofactor de heparina.(11) En su presencia, la antitrombina III sufre cambios que hacen que su sitio de reacción sea más accesible para las proteasas, inactivando rápidamente los factores de coagulación XIIa, XIa, Xa, IXa y trombina II.(11) La heparina modifica la velocidad de reacción de trombina-antitrombina III, formando complejos con la proteasa y el inhibidor.(11) El uso de cofactor explica el efecto trombogénico de la heparina después de un uso prolongado.(11) A concentraciones plasmáticas bajas, obtenidas con regímenes de dosis bajas, la heparina antagoniza parcialmente la hiperactividad del factor X y II en algunas situaciones, como la estasis venosa. Este efecto apoya las indicaciones profilácticas de heparina(11). La heparina no tiene propiedades fibrinolíticas y, por lo tanto, no puede promover la lisis de los trombos establecidos.(11)

El frasco de heparina **Cristalia** por cada ml de solución inyectable contiene 5.000 UI de Heparina sódica.(11) Cada vial (5 ml) contiene 25.000 UI de Heparina sódica.(11) Es un anticoagulante que se usa para prevenir la formación de coágulos

que puede formarse en el circuito de bypass cardiopulmonar.(11) Los trombos, cuando se forman, pueden desprenderse del sitio y transportarse a través de la circulación causando lo que llamamos embolia, es decir, una obstrucción del flujo sanguíneo donde coágulo fue tomado.(11) La dosificación del producto debe ser individualizada y siempre ajustada a las circunstancias especiales de cada caso (evolución de la patología, peso corporal y edad del paciente, efectos secundarios, etc.).(11) Se debe administrar la dosis con atención porque a una dosis muy baja el proceso trombótico puede continuar progresar con el riesgo de una embolia mortal. La dosis debe establecerse en función de los resultados pruebas de coagulación (tiempo de trombina, tiempo de tromboplastina, tiempo de coagulación activada) que también permite determinar el tiempo de la siguiente dosis de heparina cuando esto administrado por vía intravenoso.(11) También es un agente antitrombótico eficaz en el tratamiento y prevención del tromboembolismo venoso y la angina inestable.(11) Hay muchas pruebas de que la heparina es útil para prevenir la oclusión de las arterias coronarias después de la terapia trombolítica para el infarto agudo de miocardio en la pared anterior.(11) La heparina se administra por vía endovenosa.(11) La dosis completa es utiliza de 24,000 a 32,000 UI en 24 horas, preferiblemente administrado por infusión intravenosa, se puede usar una inyección intravenosa continua pero intermitente.(11) Se usan dosis completas para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas (embolia pulmonar, oclusión arterial periférica aguda).(11) Para la prevención de trombos en los circuitos de bypass cardiopulmonar, la dosis recomendada es de 400 UI/kg administrada a línea del circuito cardiopulmonar.(11)

El sangrado es el efecto adverso más común. Ocurre en hasta el 20% de los pacientes que usan dosis completas, siendo severa en aproximadamente $\frac{1}{4}$ de estos.(11) El tracto digestivo y genitourinario alberga el sangrado, pero a veces la caída inexplicada del hematocrito es la única manifestación.(11) Pequeño sangrado en Los territorios críticos, como el sistema nervioso central y las suprarrenales, pueden tener repercusiones devastadoras.(11) La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) puede ocurrir en el 30% de los pacientes más común con heparina

bovina que con porcino (15.6% versus 5.8%).(11) Los pacientes pueden desarrollar una nueva formación de trombo en asociación con trombocitopenia, que resulta en una agregación plaquetaria irreversible.(11)

Bypass Cardiopulmonar

El desarrollo de Bypass cardiopulmonar o una máquina que podría asumir temporalmente la función del corazón y proporcionar oxigenación de la sangre (derivación del circuito pulmonar) fue un avance importante en la medicina clínica.(2,7) Con la capacidad de evitar tanto el corazón como los pulmones, los cirujanos ahora podían corregir defectos cardíacos, reemplazar válvulas enfermas y evitar arterias coronarias obstruidas.(2,7) Ha llevado a la capacidad de extraer el corazón mismo y realizar un trasplante. También ha sido fundamental en el desarrollo de dispositivos de asistencia ventricular, que pueden implantarse de forma temporal o permanente, para proporcionar una perfusión parcial o completa para todo el cuerpo.(2,7)

El desarrollo de la máquina corazón-pulmón hizo posible la reparación de lesiones intracardiacas.(2,7) Lillehei escribió: “¡Un médico al lado de la cama de un niño que murió de una malformación intracardiaca en 1952 solo podía rezar por una recuperación! Hoy con la máquina corazón-pulmón, la corrección es rutina”.(2,7) Para evitar el corazón, se necesita una comprensión básica de la fisiología de la circulación, un método para evitar que la sangre se coagule, una bomba para bombear sangre y, finalmente, un método para ventilar la sangre.(2,7)

La historia del bypass cardiopulmonar (CPB) se remonta a 1953, cuando el Dr. Gibbon operaba a un paciente con comunicación interauricular.(12) Desde entonces, se ha acumulado una enorme cantidad de conocimiento en este campo.(12) Sin embargo, la medicina basada en evidencia (MBE) es escasa porque la práctica de CPB se basa principalmente en la experiencia actual.(12) El objetivo de MBE es producir revisiones sistemáticas y pautas clínicas que resuman el

conocimiento científico sobre un tema en una sola publicación que preferiblemente se actualiza regularmente.(12) La MBE está más preocupada por el resultado clínico que por el resultado sustituto.(12) Cuando están disponibles, los metanálisis se resumen sobre el papel de la revascularización miocárdica quirúrgica en BCP, bomba de balón intraaórtico, cebado y temperatura de BCP, profilaxis antibiótica, anestésicos inhalados, fármacos hemostáticos, eritropoyetina, plasma fresco congelado, lavado de sangre y transfusión autóloga, infusión de glucosa-insulina-potasio, vía rápida, manipulaciones de drenaje torácico, fisioterapia respiratoria y prevención de arritmias.(12)

La Sociedad Estadounidense de Tecnología Extracorpórea (AmSECT) publicó por primera vez su Essentials for Perfusion Practice, Clinical Function: Conduct of Extracorporeal Circulation en 1993.(13) El International Consortium for Evidence-Based Perfusion (ICEBP), un comité dentro de AmSECT, se encargó de actualizar este documento en 2010 y el documento se adoptó oficialmente el 24 de julio de 2013. Las Normas y Directrices servirán como una guía útil para los equipos de cirugía cardíaca que deseen desarrollar una institución.(13) Estándares específicos y pautas para mejorar la confiabilidad, seguridad y efectividad del bypass cardiopulmonar en adultos.(13)

Recubrimientos de heparina

Como la anticoagulación es necesaria para realizar el bypass cardiopulmonar (BCP), es pertinente mencionar los recubrimientos que se usa en sus equipos. En un estudio se investigó el uso de recubrimiento de heparina de los circuitos de derivación cardiopulmonar reduce la respuesta inflamatoria y aumenta la tromboresistencia durante la circulación extracorpórea.(14) Estas propiedades permiten una dosis de heparina sistémica más baja, que se ha demostrado que reduce la necesidad de transfusiones de sangre.(14) Se ha analizado la experiencia con esta técnica acumulada durante 11 años.(14) El métodos: todos los pacientes se sometieron a una CRVC con BCP con circuitos recubiertos con heparina.(14)

Además de algunos pacientes que recibieron una dosis intraoperatoria alta de aprotinina, la dosis de heparina sistémica se redujo, con un nivel más bajo de un tiempo de coagulación activado de 250 segundos durante la circulación extracorpórea.(14) La estrategia general apuntaba a un régimen acelerado, con extubación temprana, uso mínimo de transfusiones de sangre y recuperación postoperatoria rápida.(14) Los resultados fueron que en total, se incluyeron 5954 pacientes; 1131 (19.0%) eran mujeres (edad media, 70 años) y 4823 eran hombres (edad media, 65 años).(14) La mediana del aditivo EuroSCORE fue 3 (rango, 0-14; media 3.5 ± 2.5). (14) No se observaron signos significativos de coagulación en ninguna parte del circuito extracorpóreo.(14) Se administraron hemoderivados a 427 (7,2%) pacientes.(14) El tiempo medio de extubación fue de 1,7 horas. La tasa de accidente cerebrovascular fue del 1,0%, se produjeron déficits neurológicos transitorios en el 0,7% y el infarto de miocardio perioperatorio en el 1,2%.(14) Al quinto día, el 88,1% de los pacientes estaban físicamente rehabilitados y listos para el alta.(14) La mortalidad a los 30 días fue del 0,9% (54 pacientes).(14) Conclusiones: la experiencia con esta cohorte de pacientes, que incluye en su mayoría pacientes de riesgo bajo a medio con un tiempo de BPC cardiopulmonar relativamente corto, indica que la CRVC realizada con circuitos recubiertos con heparina y un nivel reducido de heparinización sistémica es seguro y resulta en una muy satisfactoria curso clínico. No se registraron signos de coagulación u otros incidentes técnicos.(14) En referencia a lo anterior revisamos otro estudio que comenta sobre la unión de heparina del circuito de bomba de bypass cardiopulmonar (BCP) disminuye la activación de las citoquinas inflamatorias producidas durante la BCP también pueden ser moduladas por el circuito recubierto de heparina más biocompatible.(15) Se evaluó el impacto de los circuitos de CPB unidos a heparina en la producción de las citoquinas el cual concluyo que el uso de circuitos de bomba de derivación recubiertos con heparina da como resultado niveles séricos más bajos de las citoquinas inflamatorias IL-6 e IL-8 que los circuitos estándar.(15) Los materiales biocompatibles que disminuyen la respuesta inflamatoria a la BCP pueden, en última instancia, reducir la morbilidad asociada con las operaciones cardíacas.(15)

Otro estudio de recubrimiento de heparina en los equipos de bypass cardiopulmonar, tiene como evidencia en cirugía cardíaca en donde se escribió de acuerdo con un protocolo estructurado.(16) La pregunta abordada fue '¿Es un circuito de derivación cardiopulmonar completamente unido a heparina superior a un circuito de derivación cardiopulmonar estándar?' En total, se encontraron más de 792 artículos utilizando la búsqueda informada, de los cuales 13 representaron la mejor evidencia para responder la pregunta clínica.(16) Se tabulan los autores, la revista, la fecha y el país de publicación, el grupo de pacientes estudiados, el tipo de estudio, los resultados relevantes y los resultados de estos documentos.(16) Los estudios analizados muestran que la perfusión con bypass recubierto con heparina y recubierto con polímero de heparina no aumenta el riesgo de efectos adversos, pero reduce la pérdida de sangre, las tasas de reoperación, el tiempo de ventilación, la duración de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la estancia hospitalaria y También se asocia con una mejor biocompatibilidad, como lo demuestra la preservación de plaquetas, la reducción de la activación de leucocitos y del complemento, y la producción de citocinas proinflamatorias.(16) Los diversos circuitos recubiertos tienen una biocompatibilidad comparable evaluada por una variedad de marcadores inflamatorios y resultados clínicos.(16) Tres estudios documentaron una disminución significativa en la pérdida de sangre postoperatoria ($P = 0.001-0.54$) y un metanálisis encontró que la perfusión con un circuito unido a heparina resultó en una reducción en los requerimientos de transfusión de sangre (20%), tiempo de ventilación ($P < 0.01$), tiempo en la UCI ($P < 0.01$) y también hospitalización ($P = 0.02$). Dos estudios encontraron niveles reducidos de elastasa polimorfonuclear ($P < 0.018-0.001$) y dos ensayos concluyeron que el uso de circuitos recubiertos con heparina en combinación con heparina sistémica en dosis bajas (tiempo de coagulación activado > 250) resultó en el mayor beneficio clínico y mejoría en inflamación Un estudio documentó una preservación plaquetaria significativa con el uso de circuitos unidos a heparina-polímero de tercera generación ($P \leq 0.05$). (16) Llegamos a la conclusión de que a pesar de que los circuitos de derivación cardiopulmonar unidos a heparina y más nuevos de tercera

generación con un mayor costo por persona, sus mejores resultados clínicos y biocompatibilidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca los convierten en una opción preferible a los estándares no unidos a heparina circuitos.(16)

Cirugía De Revascularización Coronaria

La cirugía de revascularización coronaria (CRVC) sigue siendo la operación más común realizada por los cirujanos cardíacos en la actualidad.(17) Desde su infancia en la década de 1950 hasta hoy, CRVC ha experimentado muchos desarrollos tanto técnica como clínicamente.(17) Las mejoras en la técnica intraoperatoria y la atención perioperatoria han llevado a ofrecer CRVC a un perfil de paciente más amplio con menos complicaciones y eventos adversos. (17)

La cirugía de revascularización coronaria (CRVC) se define como "cirugía a corazón abierto en la que se injerta una sección de un vaso sanguíneo desde la aorta hasta la arteria coronaria para evitar el bloqueo sección de la arteria coronaria y mejorar el suministro de sangre al corazón".(17) La fisiopatología de la enfermedad de la arteria coronaria fue establecida en 1876 por Adam Hammer cuando postuló esa angina (desequilibrio de la perfusión coronaria oferta y demanda) fue causada por la interrupción de la coronaria suministro de sangre y que el infarto de miocardio se produjo después de La oclusión de al menos una arteria coronaria.(17) En el 19 la cirugía cardíaca del siglo se realizó con poca frecuencia y con Resultados pobres. En 1896, Stephen Paget escribió que "la cirugía del corazón probablemente ha alcanzado los límites establecidos por la naturaleza para toda cirugía."(17) En ese mismo año, Ludwig Rehn exitosamente realizó cirugía cardíaca reparando una herida por arma blanca.(17) En 1910 Alexis Carrel fue el primero en describir la CRVC.(17)

La cirugía cardíaca se hizo más factible a fines de la década de 1930 con el desarrollo de la máquina corazón-pulmón por el Dr. John Gibbon que habilitó el bypass cardiopulmonar (BCP).(17) En 1950, en la Universidad McGill en Montreal,

Canadá, Vineburg y Buller fueron los primeros en implantar la arteria mamaria interna en el miocardio para tratar la isquemia cardíaca y angina.(17) En 1953, D. W. Gordon Murray informó colocación de injertos arteriales en la circulación coronaria.(17) Poco después, en 1955, Sidney Smith fue el primero en cosechar la vena safena y usarla como un injerto de aorta a en el miocardio.(17) En 1958, Longmire y col. La década de 1960 vio grandes avances en la cirugía de arterias coronarias. Goetz y col. se acredita con la realización de la primera exitosa operación de derivación de la arteria coronaria humana en 1961. En 1962 Proudfit y col. Kolesov realizó la primera arteria coronaria-arteria mamaria interna exitosa anastomosis en 1964, y Favoloro y col. Informado usando vena safena para restaurar el flujo sanguíneo de la arteria coronaria en 171 pacientes.(17) En la década de 1980, la prevalencia de CRVC aumentó y mejoró la seguridad. Actualmente, el número de CRVC está disminuyendo de un pico de 519,000 operaciones en 2000 a un estimado 300,000 casos en 2012.(17)

Desde hace cinco décadas, se ha demostrado que la cirugía de la arteria coronaria alivia la angina y extiende la esperanza de vida en pacientes con enfermedad coronaria grave.(18) Se ha convertido en el procedimiento quirúrgico más comúnmente realizado y estudiado más intensamente en el mundo, y sigue siendo el método estándar de oro para la revascularización coronaria, especialmente en pacientes con la enfermedad más grave.(18) Aunque las técnicas percutáneas que utilizan stents lo desafían cada vez más, la última década ha sido testigo de una reducción significativa de la mortalidad quirúrgica (actualmente casi el 0,5% en pacientes electivos) y la morbilidad a pesar de aplicarse en una población cada vez más vieja y enferma.(18) El uso de injertos arteriales, especialmente el uso de la arteria mamaria interna izquierda, ha resultado en mejoras significativas en la permeabilidad a largo plazo y el resultado clínico.(18) Factores relacionados principalmente como la enfermedad multivasos de arterias coronarias (EMV) y secundarios como por ejemplo la diabetes mellitus (DM).(19) La DM es un factor de riesgo para EMV, pero también es equivalente a EMV establecido.(19) La prevalencia de DM y EMV está creciendo principalmente debido a la creciente

prevalencia de obesidad.(19) El estilo de vida que cambia rápidamente, especialmente en los países en desarrollo, desempeña un papel importante en la aparición de estas enfermedades.(19) Un estudio concluyó que una parte importante de cualquier programa preventivo para EMV debería incluir estrategias claras de prevención para la DM y otros factores de riesgo metabólico asociados, como la obesidad. Deben fomentarse las medidas preventivas, como el ejercicio físico en grupos de alto riesgo, a nivel de la población.(19)

Aunque la base fundamental de CRVC es restablecer perfusión al miocardio, hay varios diferentes enfoques para lograr este objetivo.(17) El primer factor considerado es la utilización de bypass cardiopulmonar o "en bomba versus bomba sin bomba".(17) Inicialmente, la mayoría de las cirugías cardíacas eran realizadas en un corazón que late, pero con el desarrollo de derivación cardiopulmonar y cardioplejía, la mayoría CRVC Se realizaron en la bomba.(17) Sin embargo, el interés en fuera de la bomba.(17) La cirugía de revascularización coronaria en bypass cardiopulmonar (BCP en CRVC) tuvo resurgimiento en los años noventa.(17) Benetti y col. Y Buffalo y col. Publicado sus resultados de casi 2000 pacientes con BCP en CRVC que muestran seguridad operativa.(17) Los beneficios reportados de BPC en CRVC incluyen el extremo inferior daño de órganos, es decir, insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares (ACV), menos déficits cognitivos, menos defectos psicomotores, menores tasas de transfusión y reducción de la inflamación sistémica.(17)

Anticoagulación y antiagregación

Es importante la anticoagulación y la antiagregación en la CRVC, revisamos documentos que presentan una visión profesional de las recomendaciones basadas en la evidencia en torno a los temas del tratamiento de anticoagulante en la cirugía cardíaca.(9,10) Fue preparado por el Comité de Auditoría y Directrices de la Asociación Europea de Cirugía Cardio-Torácica (EACTS).(20,21) Revisamos los siguientes temas: evidencia de cese de aspirina, clopidogrel y warfarina antes de la

cirugía cardíaca; tratamientos perioperatorios para reducir el sangrado, incluido el uso de ácido tranexámico; el uso de tromboelastografía para guiar el uso de productos sanguíneos; reversión de protamina de heparina; el uso del factor VIIa para controlar el sangrado severo; anticoagulación después de un reemplazo mecánico de válvula de tejido y reparación de válvula mitral; El uso de antiplaquetarios y clopidogrel después de la cirugía cardíaca para mejorar la permeabilidad del inyector y reducir las complicaciones tromboembólicas y la tromboprolifaxis en el postoperatorio.(9,10) Se contactó a 37 hospitales del Servicio Nacional de Salud en el Reino Unido que prestaban servicios de cirugía cardíaca para adultos con. Veinte (54%) hospitales tenían un protocolo de unidad para el manejo de antiplaquetarios y anticoagulantes en la cirugía poscardíaca.(21) Solo 23 (62,2%) registradores conocían las pautas actuales de la Asociación Europea de Cirugía Cardioracorácica.(21) La terapia antiplaquetaria es variable en las unidades de cirugía cardíaca en todo el país.(21) La dosis baja de aspirina es comúnmente utilizado a pesar de la recomendación de 150–300 mg.(21) Se sigue la dosis de carga de aspirina dentro de las 24 h recomendadas por la guía.(21) Solo por el 60,7% de los cirujanos.(21) No hubo mucha desviación de la guía con respecto a la terapia de anticoagulación.(21)

Recubrimientos de heparina en cirugía de revascularización coronaria

Los recubrimientos específicamente en CRVC han demostrado que la introducción de circuitos de bypass cardiopulmonar (CPB) completamente recubiertos con heparina combinados con una anticoagulación sistémica reducida reduce la hemorragia postoperatoria y los requisitos de transfusiones alogénicas después de una cirugía cardíaca.(22) Sin embargo, existe cierta incertidumbre sobre si este efecto se debe a la cantidad reducida de heparina o a la superficie heparinizada misma.(22) Por lo tanto, se realizó un estudio retrospectivo, comparando dos protocolos de anticoagulación diferentes aplicados a pacientes con derivación de la arteria coronaria tratados con equipo CPB recubierto con heparina idéntico.(22) El método durante un período de 12 meses, todos los pacientes con derivación de la arteria coronaria operados con circulación extracorpórea fueron sometidos a un

circuito recubierto con heparina Duraflo II (Baxter Healthcare Corp, División de Laboratorios Bentley, Irvine, California) y dosis de heparina completa (tiempo de coagulación activado [ACT] > 480 segundos; Grupo F, n = 651).(22) Durante los siguientes 24 meses, todos los pacientes coronarios que fueron tratados con un circuito idéntico combinado con heparinización sistémica reducida (TCA > 250 segundos) se incluyeron en el Grupo R (n = 675).(22) Excepto por los diferentes protocolos de anticoagulación, todos los regímenes de tratamiento antes, durante y después de la operación permanecieron sin cambios durante todo el período de estudio.(22) Los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los principales parámetros demográficos u operativos.(22) En el Grupo R, el sangrado postoperatorio fue de 665 +/- 257 ml versus 757 +/- 367 ml en el Grupo F (p <0.0001), y la disminución perioperatoria en la concentración de hemoglobina fue significativamente menor en el Grupo R (22 +/- 1.2 gm/L versus 25 +/- 1.3 gm/L, p <0.0001). El tiempo para el soporte ventilatorio postoperatorio fue más corto en el Grupo R (1.7 +/- 1.3 horas versus 1.9 +/- 1.1 horas en el Grupo F, p = 0.0006) y la incidencia de nuevos episodios de fibrilación auricular después de la operación fue menor (26.4 % en el Grupo R versus 32.8% en el Grupo F, p = 0.01).(22) No hubo diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio perioperatorio, accidente cerebrovascular, trastornos neurológicos transitorios, rehabilitación física o mortalidad.(22) No se registraron problemas técnicos o de coagulación en ninguno de los grupos.(22) La conclusión fue que el uso de circuitos recubiertos de Duraflo II para CPB combinado con una reducción de la anticoagulación disminuye el sangrado postoperatorio y la pérdida de hemoglobina en comparación con el tratamiento con dosis de heparina completa.(22) Además, el tiempo de intubación fue más corto y la incidencia de fibrilación auricular postoperatoria fue menor en los pacientes tratados con dosis bajas de heparina.(22) También ha mostrando superioridad en comparación a otros recubrimientos como se menciona en otro estudio,(23) donde se evaluar la efectividad clínica y la biocompatibilidad de los circuitos de CPB recubiertos con heparina en comparación a los poli-2-metoxietilacrilato (PMEA) en pacientes coronarios con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.(23) Donde se concluyó

que el circuito recubierto con heparina proporcionó una mejor supresión de los marcadores inflamatorios perioperatorios y exhibió efectos más favorables sobre las variables hematológicas que el circuito recubierto con PMEA.(23)

Heparinización en bypass Cardiopulmonar

A pesar de más de medio siglo de Bypass cardiopulmonar (BCP) "segura", la base de evidencia que rodea la realización de la terapia de anticoagulación para BCP no se ha organizado en una guía.(24) Por esta y otras razones, existe una enorme variabilidad en la práctica relacionada con el uso y la dosificación de heparina, el monitoreo de la anticoagulación con heparina, la reversión de la anticoagulación y el uso de anticoagulantes alternativos.(24) Para abordar esta y otras lagunas, la Sociedad de Cirujanos Torácicos, la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares y la Sociedad Estadounidense de Tecnología Extracorpórea desarrollaron un Grupo de Trabajo Basado en la Evidencia.(24) Este fue un grupo de profesionales interdisciplinarios reunidos para resumir la evidencia y crear recomendaciones de práctica para varios aspectos de la BCP.(24) Hasta la fecha, las prácticas de anticoagulación en BCP no se han estandarizado de acuerdo con la base de evidencia.(24) Esta guía de práctica clínica fue escrita con la intención de llenar el vacío de evidencia y establecer las mejores prácticas en la terapia de anticoagulación para BCP utilizando la evidencia disponible.(24) Para identificar evidencia relevante, se esbozó una revisión sistemática y se realizaron búsquedas bibliográficas en PubMed utilizando términos estandarizados de encabezado de tema médico (MeSH) de la lista de términos de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina.(24) Las fechas de búsqueda incluyeron desde enero de 2000 hasta diciembre de 2015. La búsqueda arrojó 833 resúmenes, que fueron revisados por dos revisores independientes.(24) Una vez aceptado en la etapa de revisión completa del manuscrito, dos miembros del grupo de redacción evaluaron cada uno de los 286 documentos completos para la elegibilidad de inclusión en el documento de la guía.(24) Noventa y seis manuscritos fueron incluidos en la revisión final.(24) Además, se incluyeron 17 manuscritos publicados antes de 2000 para proporcionar

un método, contexto o evidencia de apoyo adicional para las recomendaciones, ya que estos documentos se consideraron publicaciones centinela.(24) Los miembros del grupo de redacción escribieron y desarrollaron recomendaciones basadas en la revisión de los artículos obtenidos y lograron más de dos tercios de acuerdo sobre cada recomendación.(24) La calidad de la información para una recomendación dada permitió evaluar el nivel de evidencia recomendado por la Fundación del Colegio Americano de Cardiología/Grupo de Trabajo de la Asociación Americana del Corazón sobre Pautas Prácticas.(24) Se redactaron recomendaciones en las tres áreas siguientes: (1) dosificación de heparina y monitoreo para el inicio y mantenimiento de BCP; (2) contraindicaciones de heparina y alternativas de heparina; y (3) reversión de la anticoagulación durante las operaciones cardíacas. Se espera que esta guía sirva como un recurso y estimule a los investigadores a realizar más investigaciones y ampliar la base de evidencia sobre el tema de la terapia de anticoagulación para la BCP.(24)

Dosificación de Heparina en bypass Cardiopulmonar

Debido a que la administración de heparina para BCP es exclusivamente intravenosa, comentaremos esa vía de administración.(2,7,25,26) Después de la inyección venosa central de un bolo de heparina, el inicio de la prolongación máxima de TCA en la arteria radial ocurre en 1 minuto.(2,7,25,26) Un estudio previo sugirió que la acción de la heparina alcanza su punto máximo 10 a 20 minutos después de la administración en pacientes con cirugía cardíaca, pero este hallazgo probablemente fue un artefacto que representa la prolongación de la TCA por otros factores, como la hemodilución y la hipotermia. Controlando estos factores, otro estudio demostró claramente que el inicio de la acción de la heparina es mucho más rápido, y que la prolongación máxima de TCA probablemente ocurre en menos de 5 minutos.(2,7,25) Un efecto de redistribución rápida probablemente explica una reducción modesta en el efecto anticoagulante de la heparina que ocurre de 3 a 13 minutos después del efecto máximo.(2,7,25) Sigue siendo posible que el inicio de la

acción se retrase ligeramente en estados de bajo gasto cardíaco o con inyección venosa periférica.(2,7,25)

Dosis muy pequeñas de heparina producen un efecto mínimo o nulo, lo que sugiere un aclaramiento inicial rápido, posiblemente el resultado de la afinidad de la heparina por las membranas endoteliales.(2,7) Las dosis utilizadas para la anticoagulación con BCP son muy grandes, y la vida media de eliminación biológica de la heparina depende de la dosis.(2,7)

En el único estudio voluntario en el que se usaron dosis suficientes para BCP, Olsson y col. Encontraron una vida media de 126 ± 24 minutos con una dosis de heparina de 400 UI/kg.(2,7) Las vidas medias para las dosis de un cuarto y la mitad de ese tamaño fueron 61 ± 9 y 93 ± 6 minutos, respectivamente.(2,7) Debido a que el BCP distorsiona los métodos de bioensayo mediante hipotermia y hemodilución, los intentos de definir la farmacocinética de heparina en pacientes sometidos a BCP son poco prácticos.(2,7) La hipotermia retrasa la eliminación de heparina, con concentraciones de heparina prácticamente constantes que se muestran durante 40 a 100 minutos de BCP a 25°C. Wright y col. Encontraron una disminución progresiva en las concentraciones de heparina a todas las temperaturas, pero la tasa de disminución se retrasó en proporción a la hipotermia. Bull y col. Encontraron una pequeña disminución en la tasa de disminución de ACT a 30 ° C (en comparación con la normotermia), aunque la prolongación independiente de TCA por hipotermia no se había descubierto en el momento de ese estudio.(2,7) Mabry y col. Encontraron que el consumo de heparina varía de 0.01 a 3.86 UI/kg/min durante el CPB. Además, existe poca correlación entre la sensibilidad inicial basada en ACT a la heparina y la tasa de descomposición de la heparina.(2,7) En los niños, la variabilidad en la respuesta TCA es mayor que la de los adultos y depende en gran medida del mecanismo de prueba y los activadores utilizados.(2,7)

La insuficiencia renal grave también puede prolongar la acción de la heparina, aunque los estudios disponibles arrojan resultados contradictorios. La enfermedad

hepática aparentemente tiene poco efecto sobre la eliminación de heparina.(2,7) El mecanismo primario para la eliminación de heparina sigue siendo incierto, pero se producen metabolismo en el sistema reticuloendotelial y eliminación renal.(2,7)

A pesar de más de medio siglo de bypass cardiopulmonar (BCP) "segura", la base de evidencia que rodea la conducta de anticoagulación para BCP no se ha organizado en una guía clara.(27) Por esta y otras razones, existe una enorme variabilidad en la práctica relacionada con el uso y la dosificación de heparina, el monitoreo de la anticoagulación con heparina, la reversión de la anticoagulación y el uso de anticoagulantes alternativos.(27) Para abordar esta y otras lagunas, la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS), la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares (SCA) y la Sociedad Americana de Tecnología Extracorpórea (AmSECT) desarrollaron un Grupo de Trabajo Basado en la Evidencia.(27) Este fue un grupo de profesionales interdisciplinarios reunidos para resumir la evidencia y crear recomendaciones prácticas para varios aspectos de la BCP.(27) Las recomendaciones se escribieron en las tres áreas siguientes 1) Dosificación de heparina y monitoreo para el inicio y mantenimiento de CPB, 2) Contraindicaciones de heparina y alternativas a la heparina, 3) Inversión de la anticoagulación durante las operaciones cardíacas. Se espera que esta guía sirva como un recurso y estimule a los investigadores a realizar más investigaciones y ampliar la base de evidencia sobre el tema de la anticoagulación para el BCP.(27)

Resistencia a la heparina

Un fenómeno importante que mencionar en la anticoagulación en el bypass cardiopulmonar es la resistencia a la heparina durante la cirugía cardíaca. Se define como la incapacidad de una dosis adecuada de heparina para aumentar el tiempo de coagulación activado (TCA) al nivel deseado(1). La imposibilidad de alcanzar el objetivo TCA aumenta la preocupación de que el paciente no esté completamente anticoagulado y el inicio del bypass cardiopulmonar puede provocar una activación excesiva del sistema hemostático.(1) Aunque generalmente se ha pensado que la

deficiencia de antitrombina es el mecanismo principal de la resistencia a la heparina, los motivos de la resistencia a la heparina son complejos y multifactoriales.(1) Además, el TCA no es específico del efecto anticoagulante de la heparina y se ve afectado por múltiples variables que están comúnmente presentes durante la cirugía cardíaca.(1) Debido a estas muchas variables, no queda claro si la disminución de la capacidad de respuesta a la heparina medida por el TCA representa una anticoagulación inadecuada.(1) Sin embargo, muchos médicos eligen un TCA objetivo para evaluar la anticoagulación, y las intervenciones dirigidas a lograr el TCA objetivo se realizan de forma rutinaria en el contexto de la resistencia a la heparina.(1) Los tratamientos para la resistencia a la heparina y/o alteraciones en la capacidad de respuesta a la heparina incluyen suplementos adicionales de heparina o antitrombina.(1) En esta revisión, discutimos la variabilidad de la potencia de la heparina, la capacidad de respuesta a la heparina medida por el TCA y el manejo actual de la resistencia a la heparina.(1)

La resistencia a la heparina es un factor desfavorable documentado para pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas o revascularización coronaria, mientras que el impacto de la resistencia a la heparina no está claro.(6) Se informa resistencia a la heparina en hasta 22% de los pacientes con derivación cardiopulmonar no continua.(6) Por lo general, se define como la imposibilidad de alcanzar un cierto valor de tiempo de coagulación activado (TCA) después de una cierta administración en bolo de heparina; sin embargo, hay diferentes propuestas sobre cuáles son esos valores dados. Ranucci y col. introdujeron otro enfoque, que propuso el uso de un índice de sensibilidad a la heparina (ISH), con valores inferiores a 1.3 que indican resistencia a la heparina. Existe un acuerdo general de que la resistencia a la heparina es más común en pacientes que reciben heparina no fraccionada preoperatoriamente; sin embargo, esto puede extenderse también a pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular.(6)

No está claro si la resistencia a la heparina es de relevancia clínica significativa.(6) Nicholson y col. demostró que a pesar de que el TCA es con frecuencia inferior a

400 segundos, no se observó coagulación en su grupo de pacientes tratados previamente con heparina, y sugirió que una dosis estándar de heparina siempre debe ser segura y suficiente. La disminución de la actividad AT III (generalmente asociada con la resistencia a la heparina) es más común en ciertos subgrupos de pacientes.(6)

Se ha confirmado que la disminución de la actividad postoperatoria de AT III al final de una operación cardíaca es más común en pacientes con disminución de la actividad preoperatoria de AT III, edad avanzada y diabetes, así como también después de una operación combinada o cardiopulmonar prolongado bypass.(6) Sin embargo, en algunos casos, la disminución de la actividad de AT III no está asociada con la resistencia a la heparina.(6) El impacto de la resistencia a la heparina en el resultado de los pacientes quirúrgicos cardíacos no está claro.(6) El único estudio que abordó este tema fue publicado por el grupo Ranucci en el European Journal of Anesthesiology: los autores encontraron que la resistencia a la heparina (y el pretratamiento con heparina) se asoció con una mayor incidencia de infarto de miocardio mortal postoperatorio.(6)

Un estudio mostro los factores de riesgo clínico y el mecanismo subyacente a la resistencia a la heparina.(28) El objetivo de este fue dilucidar los predictores preoperatorios clínicamente válidos relacionados con la RH.(28) El método fue evaluar a 489 pacientes sometidos a operaciones cardiovasculares.(28) De estos, 25 pacientes presentaron RH y recibieron antitrombina III para el inicio del bypass cardiopulmonar con un tiempo de coagulación activado efectivo.(28) Los 464 pacientes restantes, que no recibieron antitrombina III, sirvieron como controles (NRH).(28) Los datos demográficos y de laboratorio del paciente preoperatorio se analizaron para identificar los factores de riesgo para la RH.(28) Los resultados de los datos de laboratorio preoperatorios mostraron que el recuento de plaquetas, el fibrinógeno, el dímero D, la creatinina y la proteína C reactiva fueron significativamente mayores en el grupo de RH que en el grupo de NRH.(28) Como se esperaba, el nivel de antitrombina III fue significativamente menor en general en

el grupo de recursos humanos (86.0% vs 95.5%, $p = 0.009$); sin embargo, el 80% de los pacientes en el grupo de recursos humanos mostraron niveles normales de antitrombina III antes de la operación.(28) El análisis de regresión logística multivariable identificó disección aórtica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo y niveles elevados de fibrinógeno como predictores independientes de la RH.(28) Las Conclusiones fueron demostrar que la RH está asociada con altos niveles preoperatorios de fibrinógeno, el hábito de fumar y un diagnóstico preoperatorio de disección aórtica crónica, pero no aguda, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica como comorbilidad.(28) La administración de antitrombina III resolvió la RH en todos los pacientes afectados, incluso cuando su nivel preoperatorio de antitrombina III estaba dentro del límite normal.(28)

Ranucci(29) habló sobre la resistencia a la heparina (RH) durante las cirugías cardíacas, refiriendo que es un evento común en las operaciones cardíacas.(29) Realizó un estudio que determinara un modelo predictivo para la RH, basado en el perfil del paciente preoperatorio.(29) Doscientos pacientes consecutivos programados para operaciones de CRVC se inscribieron en un ensayo prospectivo.(29) Los datos demográficos, el tipo de terapia de anticoagulación preoperatoria y el perfil de coagulación preoperatoria fueron recolectados y analizados estadísticamente con respecto a la evidencia de una RH.(29) La resistencia a la heparina se definió como al menos un tiempo de coagulación activado <400 s después de la heparinización y/o la necesidad de administración purificada de antitrombina III (AT-III).(29) Con un análisis multivariante pudimos identificar cinco predictores para la RH: $AT-III \leq 60\%$; tratamiento preoperatorio con heparina subcutánea; terapia de heparina intravenosa; recuento de plaquetas $\geq 300,000$ células / mm^3 ; edad ≥ 65 años.(29) Se concluyó que la resistencia a la heparina es un evento predecible.(29) En presencia de todos los factores de riesgo, la probabilidad de RH es del 99%; en ausencia de todos ellos, es del 10%.(29) La predicción de recursos humanos nos permite aplicar muchas estrategias terapéuticas posibles.(29)

Otro estudio sobre la resistencia a la heparina (RH) también comentaron que su etiología a menudo reconoce una disminución en la antitrombina III circulante (AT III) debido a un tratamiento preoperatorio con heparina.(30) Sin embargo, algunos documentos destacaron la existencia de RH en pacientes con valores normales de AT III.(30) Este estudio fue diseñado para identificar este subgrupo de pacientes resistentes a la heparina independientes de AT III.(30) Quinientos pacientes consecutivos programados para revascularización coronaria con derivación cardiopulmonar se inscribieron en este ensayo prospectivo.(30) RH fue identificado en 104 (20.8%) pacientes.(30) Treinta y seis de ellos (7,2% de la población total) tenían una actividad AT III preoperatoria $\geq 100\%$, y se definieron como pacientes resistentes a la heparina independientes de AT III.(30) Este subgrupo difiere significativamente del grupo resistente a la heparina dependiente de AT III que se ve afectado por un grado menos grave de RH e incluye menos pacientes pretratados con heparina.(30) A diferencia de otros pacientes resistentes a la heparina, estos sujetos no responden a la suplementación con AT III para alcanzar valores de actividad supranormal de AT III.(30)

En otro estudio en donde de 46 pacientes sometidos a BCP, se identificó retrospectivamente que un subgrupo de ocho pacientes que requieren tratamiento con heparina preoperatoriamente tiene un alto riesgo de desarrollar resistencia a la heparina.(31) Siete de estos pacientes recibieron heparina terapéuticamente antes de la operación por complicaciones de la valvulopatía mitral.(31) Los 38 pacientes restantes sirvieron como control, 12 pacientes que requirieron procedimientos valvulares y 26 pacientes sometidos a revascularización miocárdica.(31) La heparinización para BCP se logró al administrar dosis de heparina en serie de 2 mg/kg hasta que el tiempo de coagulación activado (TCA) excedió los 400 segundos.(31) Los pacientes que recibieron heparina preoperatoriamente exhibieron una respuesta TCA significativamente menor (315.4 ± 58.1 segundos) después de una dosis de heparina de 4 mg/kg que la válvula de control (458.4 ± 106.7 segundos) o pacientes coronarios de control (442.2 ± 151.2 segundos).(31) La sensibilidad a la heparina, que se determinó derivando la respuesta TCA por

unidad de heparina en plasma, también disminuyó significativamente en aquellos pacientes que fueron tratados previamente con heparina.(31) Tras un análisis posterior, la resistencia a la heparina no se atribuyó a una diferencia en los niveles plasmáticos de heparina, la actividad antitrombina III, los factores de coagulación, la concentración de fibrinógeno o el recuento de plaquetas.(31) El único parámetro predictivo para el desarrollo de resistencia a la heparina en pacientes pretratados con heparina fue un TCA basal significativamente más bajo.(31) Si se utilizara un protocolo de heparinización fijo, los pacientes que recibieran heparina en el intervalo preoperatorio tendrían un alto riesgo de anticoagulación inadecuada durante la BCP y serían propensos a secuelas hemorrágicas y trombóticas potencialmente letales.(31)

Es importante mencionar a la antitrombina III (AT III) como un anticoagulante natural que se consume durante las operaciones cardíacas con derivación cardiopulmonar (BCP).(32) En un ensayo observacional destinado a identificar los factores que determinan la magnitud del consumo de AT III durante las operaciones cardíacas.(32) Doscientos cincuenta pacientes adultos consecutivos sometidos a operaciones cardíacas con BCP fueron admitidos en el estudio.(32) Las variables preoperatorias e intraoperatorias se probaron con respecto a su papel en la determinación de la actividad AT III al final de la operación.(32) En un análisis univariante, se identificaron ocho predictores de actividad AT III al final de la operación la actividad AT III preoperatoria; años; diabetes con medicación; valor preoperatorio del hematocrito; diálisis preoperatoria; operación combinada; Duración del BCP; temperatura más baja en BCP.(32) Se creó un modelo predictivo multivariante, y cinco factores permanecieron como predictores independientes de la actividad de AT III que fueron; final de la operación la actividad de AT III preoperatoria ($p = 0.001$); edad ($p = 0.015$); operación combinada ($p = 0.014$); diabetes ($p = 0.013$) y duración del BCP ($p = 0.001$).(32) Sobre esta base, se han establecido tablas predictivas de consumo de AT III para diferentes combinaciones de factores de riesgo.(32)

¿Entonces, se ha estudiado para la corrección o tratamiento de la resistencia a la heparina?.(33) En un estudio se intentó evaluar la eficacia de la antitrombina III humana recombinante para la restauración de la capacidad de respuesta a la heparina en pacientes resistentes a la heparina programados para cirugía cardíaca.(33) El método fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes resistentes a la heparina sometidos a cirugía cardíaca electiva.(33) Los pacientes se consideraron resistentes a la heparina si el tiempo de coagulación activado era inferior a 480 segundos después de 400 U/kg de heparina.(33) Cincuenta y dos pacientes resistentes a la heparina fueron asignados al azar en 2 cohortes.(33) Una cohorte recibió un único bolo (75 U / kg) de antitrombina III humana recombinante (n = 28), y el otro, el grupo placebo (n = 24), recibió un bolo salino normal.(33) Si el tiempo de coagulación activado permaneció por debajo de 480 segundos, esto se definió como fracaso del tratamiento y se transfundieron 2 unidades de plasma fresco congelado.(33) Los pacientes fueron monitoreados por eventos adversos durante la hospitalización.(33) Los resultados fueron seis (21%) de los pacientes en el grupo de antitrombina III humana recombinante recibieron transfusiones de plasma fresco congelado en comparación con 22 (92%) de los pacientes tratados con placebo (P <.001).(33) Dos unidades de plasma fresco congelado no restablecieron la capacidad de respuesta a la heparina.(33) No hubo una mayor incidencia de eventos adversos asociados con la administración de antitrombina III humana recombinante.(33) El sangrado postoperatorio de tubo torácico de 24 horas no fue diferente en los 2 grupos.(33) Las medidas sustitutivas de la activación hemostática sugirieron que había menos activación del sistema hemostático durante el bypass cardiopulmonar en el grupo de antitrombina III humana recombinante.(33) La conclusión fue que el tratamiento con antitrombina III humana recombinante en una dosis de 75 U/kg es eficaz para restaurar la capacidad de respuesta a la heparina y promover la anticoagulación terapéutica para el bypass cardiopulmonar en la mayoría de los pacientes resistentes a la heparina. Dos unidades de plasma fresco congelado fueron insuficientes para restaurar la capacidad de respuesta a la heparina.(33) No hubo

un aumento aparente en el sangrado asociado con la antitrombina III humana recombinante.(33)

Disminución de la potencia de la heparina

Atreves de los años la heparina también ha tenido variaciones. En octubre de 2009, la Farmacopea de EE. UU. (USP) cambió la monografía de heparina para alinear las unidades de USP con las unidades internacionales de heparina.(34) El resultado fue una disminución del 10% en la potencia medida por pruebas de laboratorio in vitro.(34) Esta disminución condujo a preguntas sobre las pautas de dosificación.(34) Existía la necesidad de un estudio in vivo para determinar los cambios prácticos que pueden necesitar implementarse con respecto a la administración de heparina para el bypass cardiopulmonar en el entorno clínico.(34) Se realizó un estudio retrospectivo para determinar la dosis de heparina administrada y el efecto correspondiente en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria mediante derivación cardiopulmonar.(34) El estudio comparó los requisitos de dosis de heparina y los resultados del tiempo de coagulación activado (ACT) utilizando la heparina antes y después de los cambios en la USP y concluyo que se necesita un aumento de la dosis de carga de aproximadamente el 12% para lograr los efectos del paciente vistos antes del cambio de UPS.(34)

Después de la integración de la "nueva" heparina en nuestra práctica, notamos subjetivamente una menor prolongación de la TCA con nuestro bolo de heparina de rutina antes del inicio de la bypass cardiopulmonar(BCP).(35) Realizamos esta investigación para proporcionar evidencia objetiva de una reducción en el nivel de anticoagulación lograda con el uso de la nueva heparina según lo evaluado por los valores de TCA y para documentar la ocurrencia tener un TCA por debajo de nuestro umbral institucional antes del inicio de BCP.(35) Se realizó una revisión de la tabla retrospectiva en todos los niños que se sometieron a BCP en Children's Healthcare of Atlanta entre el 1 de julio de 2008 y el 30 de junio de 2009, antes del lanzamiento

de la nueva heparina ("grupo de" heparina vieja "[HV]) y entre 1 de junio de 2010 y 31 de mayo de 2011, después de la integración completa de la nueva heparina (grupo "nueva heparina" [NH]).(35) Se registraron los TCA de referencia y los TCA después de la administración de 400 UI/kg de heparina para los grupos HV y NH.(35) Determinamos el número de pacientes en cada grupo que tenían un TCA <480 segundos después del bolo de heparina inicial pero antes del inicio de la BCP.(35) Además, los pacientes se dividieron en 3 grupos de edad (<1 mes, 1 a 12 meses y > 1 año) para analizar cambios similares de TCA.(35) Los TCA Posheparina fueron significativamente más bajas en el grupo NH que en el grupo HV. Hubo significativamente más pacientes que tuvieron un TCA <480 segundos después del bolo inicial de heparina en el grupo NH (HV: 68 de 557 [12.2%] versus NH: 140 de 491 pacientes [28.5%]; P <0.0001).(35) El cambio se mantuvo significativo cuando se evaluó en todos los grupos de edad.(35) la conclusión en esta investigación fue que proporcionamos evidencia objetiva de que el nivel de anticoagulación después del bolo de heparina pre-BCP inicial según lo evaluado por el TCA es significativamente menor con el uso de la nueva heparina.(35) Esta reducción se mantuvo constante en 3 grupos de edad y se asoció con una ocurrencia más frecuente de TCA por debajo de nuestro umbral institucional para el inicio de la BCP.(35) Se debe considerar aumentar la dosis inicial de heparina basada en el peso administrada antes de la BCP.(35)

Mecanismos para medición de tiempo de coagulación activado

La heparina es el fármaco estándar para el tratamiento anticoagulante y se usa en muchas intervenciones quirúrgicas cardíacas para prevenir la coagulación de la sangre.(36) El estado de anticoagulación se controla mediante varias pruebas de coagulación.(36) Un estudio comparó el tiempo de coagulación activado (TCA) medido utilizando Hemochron Jr. (HACT) y el TCA medido utilizando el Medtronic ACT Plus (MACT) durante el bypass cardiopulmonar (BCP) con la hemodilución normovolémica (HN) en pacientes sometidos cirugía cardíaca.(37) El método: El TCA se verificó al inicio con ambos dispositivos después de inducir la anestesia, y se extrajeron de 400 a 800 ml de sangre completa para inducir NH moderada.(37)

Antes de iniciar la BCP, se administró una dosis de heparina en bolo de 300 UI/kg para mantener el HACT a > 400 segundos; luego se administró protamina para revertir la anticoagulación.(37) El TCA se verificó utilizando ambos dispositivos al inicio del estudio, durante la heparinización y después de la administración de protamina.(37) Los resultados fueron En total, se analizaron 106 pares de muestras de 29 pacientes.(37) El TCA mostró una buena correlación entre los dos dispositivos ($r = 0.956$). (37) Sin embargo, el análisis de Bland-Altman mostró que el MACT fue mayor, particularmente al inicio y durante la heparinización.(37) El análisis de regresión múltiple mostró que la concentración de glucosa en sangre influyó significativamente en las diferencias entre los dos dispositivos de TCA.(37) Las conclusiones fueron que el HACT fue más bajo que el MACT durante la BCP con NH en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.(37) Los médicos deben tener cuidado al usar cada dispositivo TCA dentro de los valores TCA generalmente aceptados de referencia.(37)

Otro estudio comparó el i-STAT ACT (iACT) con el Hemochron ACT (hACT), que luego se compararon con el ensayo anti-factor Xa (anti-Xa), una representación del nivel de heparina y la actividad.(38) El diseño fue un estudio prospectivo.(38) El lugar fueron centro cardiovascular de atención terciaria.(38) Los participantes fueron Once pacientes quirúrgicos cardíacos electivos adultos consecutivos.(38) Las intervenciones fueron antes de la derivación cardiopulmonar, los TCA se midieron utilizando tecnologías i-STAT y Hemochron y se compararon entre sí y con el ensayo anti-Xa antes y durante una administración acumulativa de heparina.(38) Los datos se compararon mediante análisis de sesgo.(38) Los resultados fueron que se administró heparina (300 U/kg) en dosis trimestrales.(38) Los laboratorios de coagulación se recogieron antes y 3 minutos después de cada dosis trimestral de heparina.(38) Los ACT de referencia para i-STAT y Hemochron fueron 147 y 142 segundos, respectivamente. Se encontró una asociación significativa entre iACT y hACT ($p = 0.002$). Las mediciones de iACT subestimaron hACT a niveles de ACT > 180 segundos o niveles anti-Xa $> 0,75$ U/ml.(38) No se encontraron diferencias significativas entre los datos de ACT a niveles anti-Xa < 0.5 U / mL. Conclusión: hubo

una buena asociación entre el iACT y el hACT; sin embargo, las 2 pruebas no son equivalentes. En general, el iACT subestimó el hACT. La concordancia entre las tecnologías ACT fue buena a niveles inferiores de ACT y anti-Xa, pero disminuyó con un anti-Xa > 0.75 U / mL.(38)

Sin embargo, estas pruebas dependen de parámetros como temperatura, hemodilución, etc. y, por lo tanto, no son aplicables para un monitoreo directo de la concentración de heparina.(36) Hay datos publicados limitados sobre el acuerdo entre las técnicas para monitorear los niveles de heparina. Un estudio prospectivo fue probar un nuevo ensayo de dispersión de luz (LiSA) para la determinación directa de la concentración de heparina durante la cirugía en Bypass cardiopulmonar (BCP) y comparar las concentraciones de heparina con el tiempo de coagulación activado (TCA) determinado rutinariamente.(36) El método fue que el grupo de pacientes consistió en 50 pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria con BCP.(36) El estado de la coagulación se controló mediante la medición de TCA, que se realizó aproximadamente cada 30 minutos durante la cirugía.(36) Paralelamente a cada medición de TCA, la concentración de heparina se midió por LiSA.(36) Los resultados fueron para el 70% de los pacientes, la concentración de TCA y heparina medida por LiSA se correlacionó razonablemente durante todo el transcurso de la intervención. Para el 30% de los pacientes, se observó una correlación insuficiente o incluso ninguna correlación.(36) La conclusión de este estudio mostró que LiSA permite la determinación de los niveles de heparina intraoperatoria.(36) La falta de correlación entre TCA y la concentración de heparina en un grupo sustancial de pacientes muestra que el monitoreo de la concentración de heparina es importante.(36) Un manejo más preciso de la coagulación sanguínea, en particular, una administración precisa de heparina y protamina debe basarse en una combinación de la medición de la concentración de heparina y de TCA, pero no solo en TCA.(36)

Otro estudio dividido en dos partes. La primera parte tuvo como objetivo validar el Hepcon / HMS, con un enfoque particular en el acuerdo con el ensayo de laboratorio

anti-Xa.(39) También se evaluó el rendimiento de dos instrumentos TCA, Hemochron y HemoTec, incluida una evaluación de intercambiabilidad.(39) Se analizaron muestras de sangre de 42 pacientes adultos de bypass cardiopulmonar (BCP) para determinar el tiempo de coagulación activado (TCA), la concentración de heparina en sangre total (Hepcon/HMS) y la concentración de heparina en plasma anti-factor Xa (anti-Xa).(39) El acuerdo entre medidas se determinó utilizando el método de Bland y Altman.(39) El análisis simple de acuerdo entre el Hepcon y la heparina anti-Xa reveló que el Hepcon tiene un sesgo medio de -0.46 UI/ml, con los límites de acuerdo ± 1.12 U / mL. La comparación entre los instrumentos TCA indicó una diferencia media de -96 segundos para el HemoTec, con límites de ± 265 segundos.(39) El instrumento Hepcon/HMS mostró un acuerdo satisfactorio con la concentración de heparina en plasma anti-Xa, ya que no se esperaba que la variación esperada cause problemas en el entorno clínico.(39) El acuerdo entre las dos mediciones de TCA puede ser satisfactorio, siempre que a cada una se le asigne un valor objetivo diferente.(39)

En la segunda parte. Los valores del tiempo de coagulación activado (TCA) se convirtieron en concentración de heparina, lo que permitió una evaluación de la precisión del TCA y una cuantificación de la prolongación impuesta por el bypass.(40) Se obtuvieron muestras de sangre de 42 pacientes adultos de bypass cardiopulmonar (BCP) antes y durante la cirugía de bypass.(40) Las muestras fueron analizadas para ACT (HemoTec TCA) y concentración de heparina en plasma anti-factor Xa (anti-Xa).(40) La concentración media de heparina calculada antes de la derivación fue un reflejo preciso de la heparina plasmática; sin embargo, los valores calculados aumentaron a alrededor del 170% de los valores anti-Xa al conectarse al bypass.(40) Al ajustar este aumento, para el 95% de los casos, la concentración calculada de heparina variaría entre 0,60 y 1,65 veces los valores anti-Xa.(40) Sin tener en cuenta la prolongación artificial o las sensibilidades individuales, el TCA puede dar valores entre 0,8 y 3,0 veces los indicados por el ensayo anti-Xa. Cuando se consideran las sensibilidades individuales a la heparina y los efectos del bypass, el TCA puede proporcionar una indicación más adecuada

de los niveles de heparina; sin embargo, el uso típico puede sobreestimar la heparina hasta tres veces.(40)

Para concluir se realizó un estudio con pruebas paralelas del analizador ACCRIVA Hemochron Signature Elite ACT + y Hemochron Response, plataforma iSTAT y 2 analizadores Hepcon Hemostasis Management System (HMS) Plus para monitorear el tratamiento intraoperatorio de heparina.(41) El ensayo de laboratorio anti-Xa se utilizó como criterio estándar para la medición de heparina.(41) Los resultados se identificó una pobre correlación entre los 2 analizadores hemocrónicos a 0,78.(41) La correlación entre los analizadores en la plataforma i-STAT fue de 0.97.(41) El análisis de regresión reveló que los valores de i-STAT fueron generalmente más bajos, en 43 segundos, que los valores de Hemochron.(41) La correlación entre los resultados de Hepcon y el tiempo de coagulación activado (TCA) de i-STAT fue de 0,94.(41) Los resultados de i-STAT ACT fueron generalmente 23 segundos más bajos que los valores de Hepcon ACT.(41) Los coeficientes de correlación en la comparación de Hepcon ACT y i-STAT ACT utilizando el ensayo de laboratorio anti-Xa fueron de 0,83 y 0,87, respectivamente.(41) La correlación entre la concentración de heparina de Hepcon y los resultados anti-Xa fue de 0,85.(41) Las conclusiones fueron que el monitoreo de TCA con iSTAT ofrece una buena correlación entre los instrumentos y con el TCA de Hepcon.(41) Hepcon ocupa un nicho específico en los departamentos de operaciones cardíacas debido a su capacidad de proporcionar información adicional sobre la concentración de heparina; sin embargo, la falta de pruebas de competencia adecuadas puede afectar su uso.(41) El iSTAT es una plataforma más confiable para una aplicación más amplia en todo el hospital.(41)

Marco metodológico

Aspectos éticos

Los pacientes tenían permisos institucionales para que la información de ellos fuera usada para investigación, el estudio fue validado por el comité de ética de la institución y aprobó este estudio y la administración de heparinas fue asignadas de manera aleatoria según la disponibilidad del centro.

La investigación no viola aspectos éticos, se mantienen la privacidad de los pacientes, todos los equipos y medicamentos están aprobados por el registro sanitario del país donde se realiza la investigación.

Unidad de análisis

El TCA se midió con el uso de un instrumento de monitoreo de coagulación Hemochron 401 (Technidyne Corp., Edison, NJ, EE. UU.). El bypass cardiopulmonar se inició después de administrar 400 mg/kg de dosis inicial de heparina y la confirmación de un TCA satisfactorio mayor a 480 segundos. Durante el bypass cardiopulmonar, las mediciones de TCA se repitieron cada 30 minutos y se administraron 50–100 UI/Kg de heparina si el TCA disminuyó a menos de 480 segundos. Después de la terminación del bypass cardiopulmonar, se administró Sulfato de protamina como antídoto para revertir la dosis inicial de heparina en una proporción de 1:1.

Variables

Numero	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categorías de respuesta
1	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la investigación.	Cuantitativa	Razón	Años
2	Sexo	Característica fenotípica y genotípica que identifican al individuo.	Cualitativa	Nominal	Hombre, Mujer
3	Comorbilidades	Son las enfermedades crónicas, hábitos nocivos, medicamentos, cirugías previas	Cualitativa	Nominal	Hipertensión, arterial, diabetes mellitus, dislipidemia
4	Tipos de heparina no fraccionadas	Heparina que no ha sido fraccionada para aislar la fracción de moléculas con bajo peso molecular.	Cualitativa	Nominal	Cristalia, Leo, Sanderson
5	Tiempo de coagulación activado	Es el tiempo (en segundos) que tarde la sangre en formar coagular	Cuantitativa	Razón	Segundos
6	Medicamentos previos	Fármacos del uso habitual para el tratamiento de síntomas puntuales o enfermedades crónicas de base	Cualitativa	Nominal	Doble antiagregación, Insulina, estatinas, heparina de bajo peso molecular.

Población y Muestra

La población fueron pacientes adultos (mayor o igual 18 años de edad) operados de cirugías de corazón específicamente de cirugía de revascularización coronaria (CRVC) en el centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina en santo domingo, república dominicana en el periodo de agosto del 2018 a noviembre del 2019.

La muestra de tipo no probabilístico por conveniencia, se escogieron de forma aleatoria 90 casos en total, donde se dividirán en 3 grupos (grupo Cristalia, grupo Leo, grupo Sanderson) de 30 casos cada uno. Se utilizó en cada grupo una de las tres marcas de heparinas sódicas (***Cristalia, Leo y Sanderson***) en donde solo se usó esa marca de heparina en toda la cirugía en cada caso de cada grupo.

Nivel de investigación

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo con enfoque cuantitativo de las bases de dato del departamento de cirugía cardiaca de centro diagnóstico de medicina avanzada y telemedicina donde se evaluaron los registros de anestesia a través base de datos Epi Info para revisar la dosis de heparina inicial y validar que la dosis correspondiera a 400 UI/Kg. Los 90 pacientes fueron sometidos a análisis estadístico, las variables se confrontaron, se sacaron porcentajes y promedio de las variables.

Diseño de la investigación

La resistencia a la heparina se diagnosticó según 2 criterios diferentes:

- TCA menor de 480 segundos después de 400 UI/kg (o más) de heparina (criterio estricto).

- Índice de sensibilidad a la heparina (ISH) se calculó sobre la base de TCA después de la dosis de heparina inicial administrada por el anestesiólogo aplicando la fórmula de “Ranucci”: $ISH = (TCA \text{ después de heparina} - TCA \text{ basal}) / \text{dosis de heparina inicial (400 UI/kg)}$. El valor de 1.3 se consideró un punto de corte adecuado para diagnosticar la resistencia a la heparina para la dosis de carga inicial de 400 UI/kg, por lo que los pacientes con valores de ISH inferiores a 1.3 se consideraron resistentes a la heparina.

El bypass cardiopulmonar se realizó bajo hipotermia moderada (34°C) con enfriamiento tópico del corazón y se inició después de la confirmación de un TCA satisfactorio. El TCA se midió con el uso de un instrumento de monitoreo de coagulación Hemochron 401 (Technidyne Corp., Edison, NJ, EE. UU.). Durante el bypass cardiopulmonar, las mediciones de TCA se repitieron cada 30 minutos y se administraron 50–100 UI/Kg de heparina si el TCA disminuyó a valores menos de 480 segundos. Después de la terminación del bypass cardiopulmonar, se administró Sulfato de protamina como antídoto para revertir la dosis inicial de heparina en una proporción de 1:1. Se identificaron datos demográficos y quirúrgicos en todos los pacientes. Los datos demográficos incluyeron: edad, sexo y antecedentes mórbidos que incluyen diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, hábitos como fumador y exfumador, medicamentos relevantes como doble antiagregación, heparina de bajo peso molecular, anticoagulación, insulina y tipo específico de heparina usada en la cirugía. Los tipos de heparina se compararon con respecto a los valores de TCA óptimos y a la repetición de dosis de heparina, así como sus datos demográficos con respecto a repetición de heparina.

Finalmente, se utilizó un modelo analítico para investigar la influencia de todas las variables demográficas, tiempos de TCA y la resistencia a la heparina de los diferentes tipos de heparina no fraccionada en pacientes sometidos a CRVC, se utilizó la base de datos del servicio de perfusión.

Resultados

Tabla 1. Distribución por edad y sexo de los pacientes sometidos a CRVC

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
41-50	12	16%
51-60	26	28%
61-70	32	34%
> 71	20	22%
TOTAL	90	100%
SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	68	76%
Femenino	22	24%
TOTAL	90	100%

Tabla 1. Muestra la distribución etarea de la población estudiada, conformada por 4 grupos, de 41 a 50 años, 51 a 60 años, 61 a 70 años y mayores a 71, los datos fueron expresados por porcentaje. También muestra la distribución por sexo de la población estudiada, conformada por dos grupos: masculinos y femeninos, los datos fueron expresados por porcentaje.

Gráfico 1 distribución y porcentaje de comorbilidades

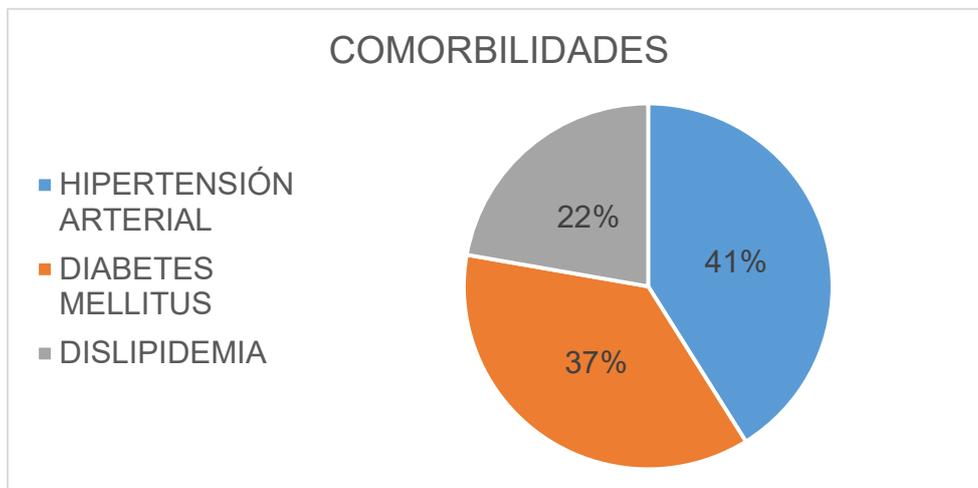


Gráfico 1. Muestra la distribución por comorbilidades de la población estudiada, presentadas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y dislipidemia, los datos fueron expresados por porcentaje.

Gráfico 2. Distribución de medicamentos previos por porcentaje

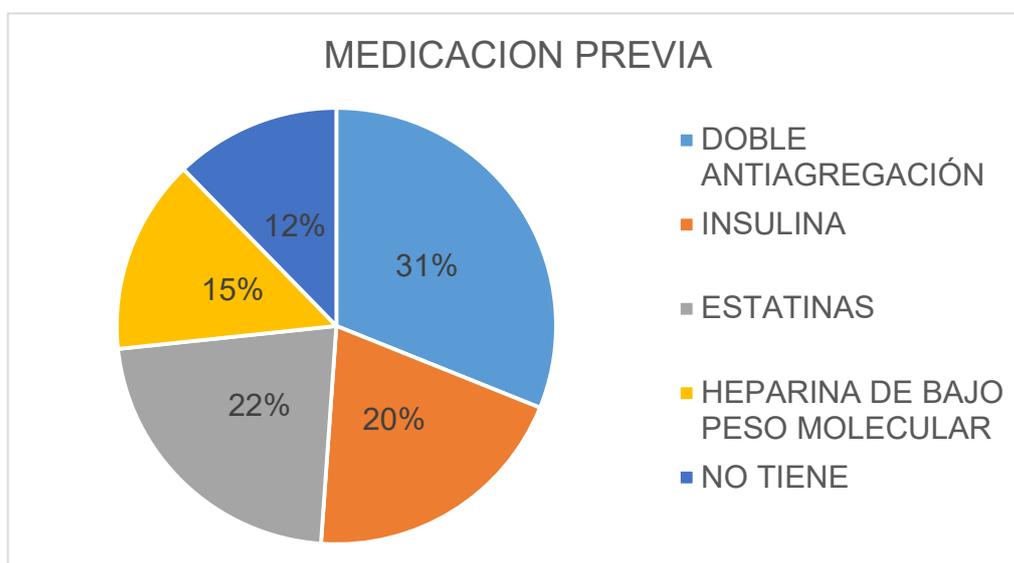


Gráfico 2. Muestra la distribución de medicamentos de uso habitual de la población estudiada, los grupos están conformados por Insulina, doble antiagregación, estatinas, heparina de bajo peso molecular y el último grupo definido como “no tiene” el cual no usa medicación previa, los datos fueron expresados por porcentaje.

Gráfico 3. Heparinas no fraccionadas que alcanzaron Valores óptimos de tiempo de coagulación activado.

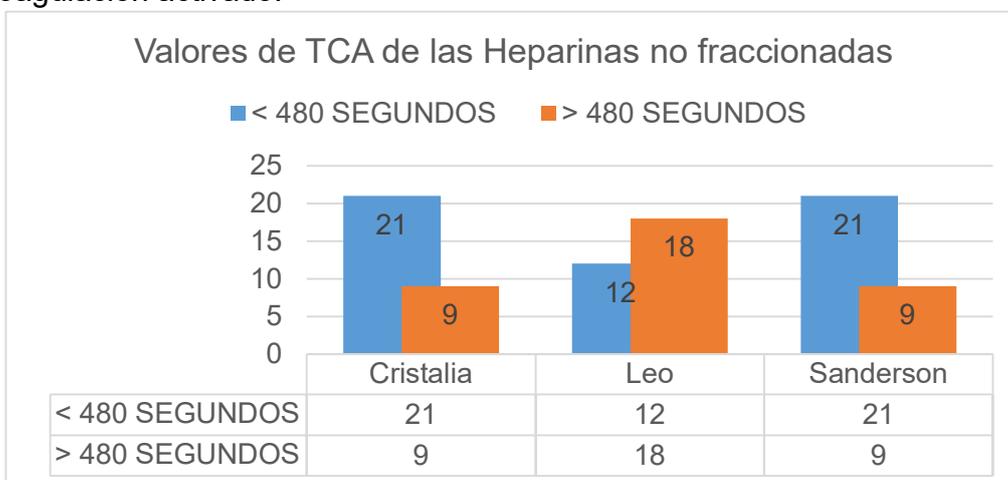


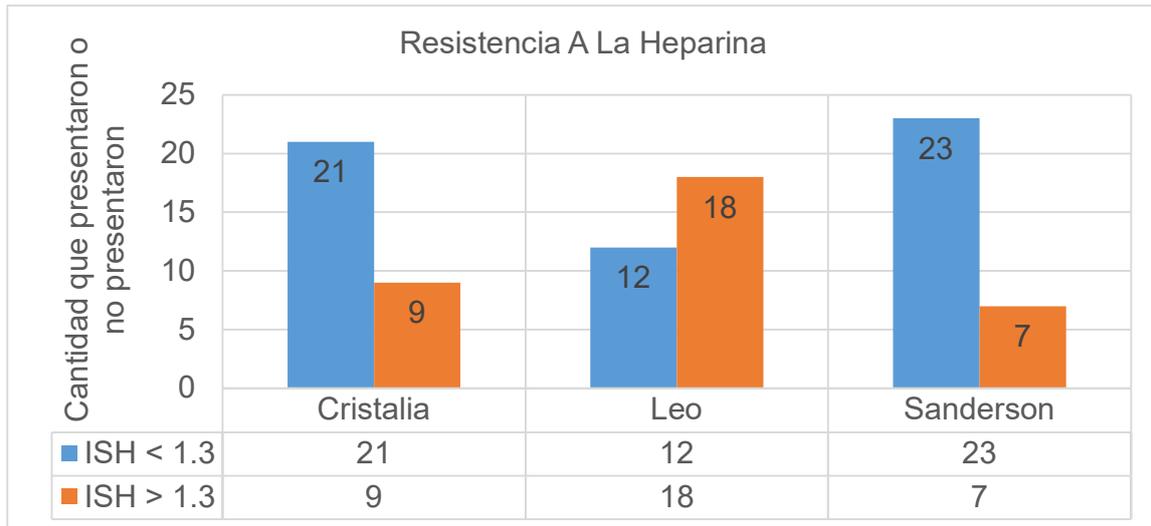
Gráfico 3. Muestra la distribución de las heparinas no fraccionadas con relación a los valores óptimos de tiempos de coagulación activado de la población estudiada, los datos se clasificaron por las marcas comerciales de heparinas no fraccionadas: **Leo, Sanderson y Cristalina**; y que grupos alcanzaron valores óptimos de TCA > 480 segundos y cuantos < a 480 segundos.

Tabla 2. Distribución de heparinas no fraccionadas y repetición de dosis de heparina

Tipo de Heparina	Repetición de Heparina en CEC					Total
	0	1	2	3	4	
Cristal	5	9	8	8	0	30
Leo	16	7	4	2	1	30
Sanderson	6	5	13	5	1	30
TOTAL	27	21	25	15	2	90

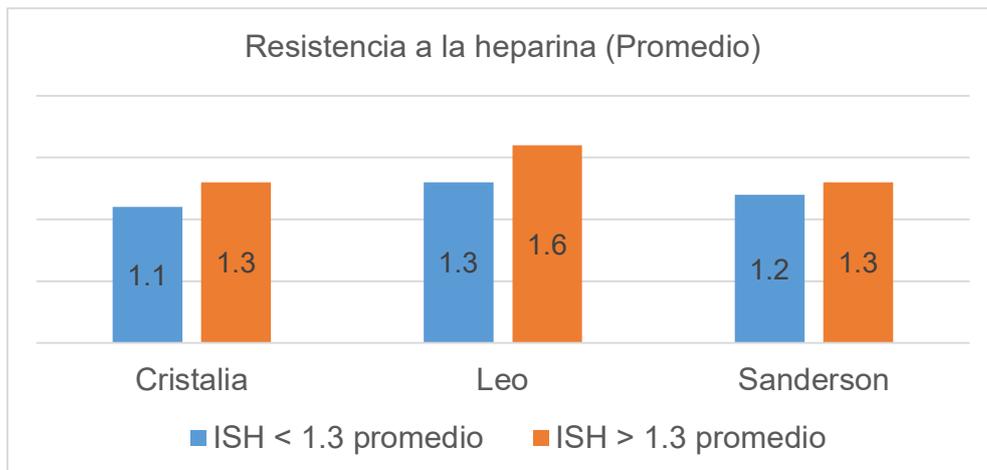
Tabla 2. Muestra cuantas veces se repitieron las dosis de heparina en la población estudiada, con las 3 heparinas no fraccionadas: Leo, Cristalia y Sanderson y cuantas veces se repitieron en el bypass cardiopulmonar.

Gráfico 4. Índice de sensibilidad a la heparina



Grafica 4. Muestra la distribución de las heparinas no fraccionadas con relación a la escala de resistencia a la heparina de la población estudiada, los datos se clasificaron por las heparinas no fraccionadas: **Leo**, **Sanderson** y **Cristalina** y los grupos que alcanzaron el valor de referencia establecido para presentar resistencia a la heparina el cual es < 1.3 y > a 1.3.

Grafica 5. Promedio de resistencia a la heparina



Grafica 5. Muestra la distribución de las heparinas no fraccionadas con relación a la escala promediada de resistencia a la heparina de la población estudiada, los datos se clasificaron por las marcas comerciales de heparinas no fraccionadas: **Leo**, **Sanderson** y **Cristalina**; y se calcularon los valores promediados sobre los grupos con valores > 1.3 y < 1.3 .

Tabla 3. Tiempo de coagulación activado y repetición de dosis de heparina no fraccionada en pacientes con y sin insulina

Promedio VALORES DE TCA en pacientes Diabéticos tratados y no tratados con insulina	GRUPO A USA INSULINA Promedio de TCA	GRUPO A Promedio de repetición de dosis de heparina	GRUPO B NO USA INSULINA Promedio de TCA	GRUPO B Promedio de repetición de dosis de heparina
Cristalia	509'	1,3	523'	1,8
Leo	548'	1,2	490'	1,8
Sanderson	476'	2	465'	1,3
TOTAL	511'	1,5	492	1,63

Tabla 3. Muestra los promedios de los tiempos de coagulación activado y los promedios de la repetición de dosis de heparina de las heparinas no fraccionadas, se presentaron dos grupos, el **grupo A** como los que usan insulina y el **grupo B** como los que no usan insulina.

Discusión

Caracterización sociodemográfica de la población estudiada de la respuesta a la heparina no fraccionada.

Los resultados de la **Tabla 1**. Muestran en el grupo de la edad con mayor porcentaje fueron de 61 a 70 años conformado por 32 pacientes con un 34%, continuando con el 28% los que tenían de 51 a 60 años conformado por 26 pacientes, continuando con el 22% los mayores a 71 años conformado por 20 pacientes y el de menor porcentaje con 16% fueron los de 41 a 50 años conformado por 12 pacientes. También los resultados muestran un predominio en el sexo masculino con un porcentaje del 76% con un total de 68 pacientes a diferencia del grupo del sexo femenino que solo tiene un 24% con un total de 22 pacientes.

En el **Grafico 1**. Los resultados muestran la distribución de las comorbilidades previas a la cirugía de revascularización coronaria los resultados muestran como la más frecuente la hipertensión arterial con un porcentaje del 41% conformado por 37 pacientes, continuando con el 37% los pacientes con diabetes mellitus tipo II conformado por 33 pacientes y el de menor porcentaje con un 22% la dislipidemia conformada por 20 pacientes.

En el **Grafico 2**. Los resultados muestran la medicación de uso previo a la cirugía de revascularización coronaria que podrían afectar el alcance de valores óptimos de tiempo de coagulación activado están distribuidos como el de mayor uso la doble antiagregación con un porcentaje de 31% conformado por 28 pacientes, continua con un 22% las estatinas conformado por 20 pacientes, continua con un 20% la insulina conformado por 18 pacientes, con un 15% la heparina de bajo peso molecular conformada por 13 pacientes y con menor porcentaje de 12% un grupo conformado por 11 pacientes que no tenían medicación previa.

Tiempo de coagulación activado en la cirugía de revascularización coronaria con las diferentes heparinas no fraccionadas.

Los resultados del **Grafico 3**. Demuestran una diferencia entre el alcance de valores óptimos de tiempo de coagulación activado con las heparinas no fraccionadas basándonos en el tiempo de coagulación activado después de ser administrar la heparina por anestesia y que alcanzara valores iguales o superiores a 480 segundos, en el grupo de la heparina no fraccionada **Leo** se mostró que 18 pacientes lograron alcanzar o superar el valor de 480 segundos mientras que 12 pacientes no alcanzaron el valor óptimo de tiempo de coagulación activado. A diferencia de la heparina Leo, la heparina **Sanderson** y **Cristalia** tuvieron un comportamiento similar los cuales fueron que solo 9 pacientes alcanzaron valores óptimos igual o superior a 480 segundos de tiempo de coagulación activado y 21 pacientes no alcanzaron el valor deseado de 480 segundos de tiempo de coagulación activado. Esto muestra la superioridad de los efectos de la heparina no fraccionada **Leo** en comparación a las otras heparinas no fraccionadas **Sanderson** y **Cristalia** en alcanzar valores óptimos de tiempo de coagulación activado superior igual o superior a 480 segundos en la primera dosis de heparina administrada por anestesia.

En el **Tabla 2**. Los resultados demuestran la cantidad de repeticiones de las dosis de heparina en relación a las heparinas no fraccionadas las cuales muestran que la heparina **Leo** tiene el mayor número de no repetir dosis (0) de heparina en bypass cardiopulmonar en 16 pacientes, también muestra que en 7 pacientes tuvo que repetirse al menos 1 vez la dosis de heparina, en 4 pacientes tuvo que repetirse 2 veces la dosis de heparina, en 2 pacientes tuvo que repetirse 3 veces la dosis de heparina y en 1 paciente tuvo que repetirse 4 veces la dosis de heparina.

En la heparina no fraccionada **Sanderson** tiene el numero de 6 pacientes que no repitieron dosis de heparina, en 5 pacientes al menos se repitió 1 dosis de heparina,

en 13 pacientes se repitió 2 veces la dosis de heparina, en 5 pacientes se repitió 3 veces la dosis de heparina y en 1 paciente se repitió 4 veces la dosis de heparina. Por último, la heparina no fraccionada **Cristalia** tiene el número de 5 pacientes que no se repitieron dosis de heparina, en 9 pacientes al menos se repitió 1 vez dosis de heparina, en 8 pacientes se repitieron 2 veces la dosis de heparina y en 8 pacientes se repitieron 3 veces dosis de heparina.

Nuevamente la heparina no fraccionada **Leo** demostró con el grupo de pacientes más alto que no amerito repetición de dosis de heparina por mantener los tiempos de coagulación activado iguales o superior a 480 segundos y con un grupo más pequeño que si necesito repetición de dosis de heparina en comparación a la heparina **Sanderson** y **Cristalia** que sus grupos poseen mayor cantidad de casos repetición de dosis de heparina en comparación a los que no necesitaron. Esto concuerda con el análisis del gráfico anterior en donde la heparina no fraccionada **Leo** alcanzo los objetivos esperados.

Índice de sensibilidad a la heparina

Los resultados del **Gráfico 4**. Demuestran en base a la fórmula de resistencia a la heparina (ISH) presentada por Ranucci, los valores de referencia para evidenciar si es mayor (>) a 1.3 presenta resistencia a la heparina o si es menor (<) a 1.3 no presenta resistencia a la heparina. La heparina sódica **Leo** mostro un grupo de 18 pacientes con valores superiores a 1.3 lo que significa que no presentaron resistencia a la heparina y un grupo de 12 pacientes con valores menores a 1.3 lo que significa que estos si presentaron resistencia a la heparina.

La heparina sódica **Sanderson** mostro un grupo de 9 pacientes con valores superiores a 1.3 definidos como los que no presentaron resistencia a la heparina y un grupo de 21 pacientes con valores inferiores a 1.3 definidos como los que si presentaron resistencia a la heparina.

Por último, la heparina sódica **Cristalia** mostro un grupo de 7 pacientes con valores superiores a 1.3 definidos como los que no presentaron resistencia a la heparina y un grupo de 23 pacientes con valores inferiores a 1.3 definidos como los que si presentaron resistencia a la heparina.

La heparina no fraccionada **Leo** demostró con el grupo de pacientes más alto que no presento resistencia a la heparina, con valores de índice de sensibilidad a la heparina (ISH) mayor a 1.3 a diferencia de las heparinas **Sanderson** y **Cristalia** que sus grupos poseen mayor cantidad de casos con valores de sensibilidad a la heparina inferior a 1.3 lo que definiría mayor número de casos con resistencia a la heparina.

Los resultados del **Grafico 5**. Demuestran el promedio del índice de sensibilidad a la heparina en los pacientes que presentaron y que no presentaron resistencia a la heparina. Continuando con los valores de referencia de mayor o menor a 1.3 en los grupos de las heparinas sódicas. La heparina sódica **Leo** mostro el grupo que no presento resistencia a la heparina un promedio de ISH de 1,6 en comparación a los que si presentaron resistencia a la heparina con un promedio de ISH de 1.3.

La heparina sódica **Sanderson** mostro el grupo que no presento resistencia a la heparina un promedio de ISH de 1,3 en comparación a los que si presentaron resistencia a la heparina con un promedio de ISH de 1.2. Por último, la heparina sódica **Cristalia** mostro el grupo que no presento resistencia a la heparina un promedio de ISH de 1,3 en comparación a los que si presentaron resistencia a la heparina con un promedio de ISH de 1.1.

La heparina no fraccionada **Leo** demostró con el grupo de promedio más alto que no presentó resistencia a la heparina y el grupo que si presento resistencia a la heparina mostro un promedio cercano al valor al de referencia. A diferencia, las otras heparinas no fraccionadas que no presentaron resistencia a la heparina mostraron promedios igual al valor de referencia, pero las que si presentaron resistencia a la heparina tuvieron valores promedios menor al referenciado.

Heparina no fraccionada mediante el tiempo de coagulación activado en pacientes con diabetes mellitus tipo II con tratamiento o sin tratamiento de insulina.

En el proceso de procesar los resultados en los tiempos de coagulación activados y repetición de dosis de heparina se visualizó un comportamiento inusual específicamente en los pacientes diabéticos con tratamiento de insulina por lo que se realizó una tabla para comprar estas variables.

En la **Tabla 3**. Se realizó una comparación de los tiempos de coagulación activado y la repetición de dosis de heparina entre los pacientes con diabetes mellitus tipo II con tratamiento y sin tratamiento de insulina. Se presentaron dos grupos, Grupo A y Grupo B, donde el grupo A son los pacientes tratados con insulina y el grupo B son los pacientes que no tienen tratamiento de insulina, los dos grupos se evaluaron con cada heparina no fraccionada y se realizaron promedio de sus valores de tiempo de coagulación activado y el promedio de repetición de dosis de heparina.

La heparina sódica **Leo** en el grupo A los promedios de tiempo de coagulación activado con valores de 548 segundos y en repetición de dosis de heparina presento promedio de 1,2 veces. En comparación al Grupo B los promedios de tiempo de coagulación activados con valores de 490 segundos y en repetición de dosis de heparina presento promedio de 1,8 veces.

La heparina sódica **Sanderson** en el grupo A los promedios de tiempo de coagulación activado con valores de 476 segundos y en repetición de dosis de heparina presento promedio de 2 veces. En comparación al Grupo B los promedios de tiempo de coagulación activados con valores de 465 segundos y en repetición de dosis de heparina presento promedio de 1,3 veces.

Por último, la heparina sódica **Cristalia** en el grupo A los promedios de tiempo de coagulación activado con valores de 509 segundos y en repetición de dosis de heparina presento promedio de 1,3 veces. En comparación al Grupo B los promedios de tiempo de coagulación activados con valores de 523 segundos y en repetición de dosis de heparina presento promedio de 1,8 veces.

Esta comparación de variables demuestra que las heparinas sódicas no fraccionadas (Leo, Sanderson y Cristalia) presentan mejores efectos con los pacientes diabéticos con tratamiento de insulina en relación con los tiempos de coagulación activados y menor repetición de dosis de heparina en comparación con los pacientes diabéticos que no tienen tratamiento con insulina.

Conclusión

Los efectos de las heparinas no fraccionadas en los tiempos de coagulación activado en cirugía de revascularización coronaria pueden variar dependiendo de la marca comercial de la heparina.

La heparina no fraccionada **Leo** mostro superioridad en su efecto manteniendo valores óptimos igual o superiores a 480 segundos en los tiempos de coagulación activado y menor repetición de dosis de heparina en comparación a las heparinas no fraccionadas Sanderson y Cristalia.

El índice de sensibilidad a la heparina presentado por Ranucci fue aplicado en las heparinas no fraccionadas las cuales la heparina Leo presento el mayor caso de pacientes que no tuvieron resistencia a la heparina con un promedio mayor a las otras heparinas no fraccionadas.

Se evidencio que los pacientes sometidos a revascularización coronaria con diabetes mellitus tipo II en tratamiento de insulina presentaron mejores resultados en los tiempos de coagulación activado y menor repetición de heparina que los pacientes con diabetes mellitus tipo II sin tratamiento a heparina.

Recomendaciones

Se necesitan estudios aleatorios randomizados que comparen efectos de las heparinas no fraccionadas en cirugía de revascularización coronaria con otras patologías, comorbilidades y medicamentos.

Se necesitan estudios aleatorios randomizados con diferentes tipos de medición de tiempos de coagulación activados (Por ejemplo: Hepcon, Factor Xa.) para comparar si hay diferencia o no en el resultado con un sistema de medición diferente al de este estudio.

Se necesitan estudios aleatorios randomizados enfocados desde el punto de vista endocrino buscando relación entre insulina y TCA.

Referencias bibliográficas

1. Finley A, Greenberg C. Heparin sensitivity and resistance: Management during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*. 2013.
2. Gravlee GP, Davis RF, Hammon JW, Kussman BD, Abrams D, Adachi I, et al. *Cardiopulmonary Bypass and mechanical Support: Principles and practice*, Fourth Edition. Kindle. 2015.
3. Lalama J, Lewis PM, Gore J, Tran MT, Donovan J. How one academic medical center has managed potency changes with unfractionated heparin. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;
4. Arsenault KA, Paikin JS, Hirsh J, Dale B, Whitlock RP, Teoh K, et al. Subtle differences in commercial heparins can have serious consequences for cardiopulmonary bypass patients: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;
5. Gruenwald CE, Manlhiot C, Abadilla AA, Kwok J, Maxwell S, Holtby HM, et al. Heparin brand is associated with postsurgical outcomes in children undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;
6. Knapik P, Cieśla D, Przybylski R, Knapik T. The influence of heparin resistance on postoperative complications in patients undergoing coronary surgery. *Med Sci Monit*. 2012;18(2):CR105–11.
7. Archambault FJ, Morris S. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, 3rd ed. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1930–1.
8. 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*. 2006;
9. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Heparina Leo, Ficha técnica. Barcelona; 2010.
10. Laboratorio Sanderson. Heparina Sodica Sanderson, Ficha Técnica. Santiago; 2015.
11. Módolo JC. heparina sódica Cristália, Ficha Técnica. Sao Pablo; 2014.

12. M. C. Practice of cardiopulmonary bypass and evidence-based medicine. IRBM. J.-J. Lehot, Service d'Anesthesie-Reanimation, Hopital Cardiovasculaire et Pneumologique Louis Pradel, Universite Claude-Bernard Lyon 1, 28 avenue du Doyen Lepine, 69677 Bron cedex, France. E-mail: jean-jacques.lehot@chu-lyon.fr: Elsevier Masson SAS (62 rue Camille Desmoulins, Issy les Moulineaux Cedex 92442, France); 2008. p. S33–8. (Pratique de la circulation extracorporelle et medecine basee sur les preuves; vol. 29).
13. Baker RA, Bronson SL, Dickinson TA, Fitzgerald DC, Likosky DS, Mellas NB, et al. Report from AmSECT's International Consortium for Evidence-Based Perfusion: American Society of Extracorporeal Technology Standards and Guidelines for Perfusion Practice: 2013. *J Extra Corpor Technol.* 2013;
14. Øvrum E, Tangen G, Tølløfsrud 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.* 2011;
15. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, McLoughlin DE, Aguinaga M, Bizakis C, et al. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):525–9.
16. Mahmood S, Bilal H, Zaman M, Tang A. Is a fully heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuit superior to a standard cardiopulmonary bypass circuit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;
17. Diodato M, Chedrawy EG. Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Past, Present, and Future of Myocardial Revascularisation. *Surg Res Pract.* 2014;
18. Abu-Omar Y, Taggart DP. Coronary artery bypass surgery. Vol. 46, *Medicine (United Kingdom)*. Elsevier Ltd; 2018. p. 555–9.
19. Al-Nozha MM, Ismail HM, Al Nozha OM. Coronary artery disease and diabetes mellitus. Vol. 11, *Journal of Taibah University Medical Sciences*. Elsevier B.V.; 2016. p. 330–8.
20. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac

- surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008.
21. Hosmane S, Birla R, Marchbank A. Current practice of antiplatelet and anticoagulation management in post-cardiac surgery patients: A national audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Apr;14(4):474–5.
 22. Øvrum E, Tangen G, Øystese R, Ringdal MAL, Istad R. Heparin-coated circuits (Duraflo II) with reduced versus full anticoagulation during coronary artery bypass surgery. In: *Journal of Cardiac Surgery*. 2003.
 23. Kutay V, Noyan T, Ozcan S, Melek Y, Ekim H, Yakut C. Biocompatibility of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits in coronary patients with left ventricular dysfunction is superior to PMEA-coated circuits. *J Card Surg*. 2006 Nov;21(6):572–7.
 24. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines *—Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2018 Feb 1;105(2):650–62.
 25. Hattersley PG. Activated Coagulation Time of Whole Blood. *JAMA J Am Med Assoc*. 1966 May 2;196(5):436–40.
 26. Jia Z, Tian G, Ren Y, Sun Z, Lu W, Hou X. Pharmacokinetic model of unfractionated heparin during and after cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *J Transl Med*. 2015 Feb 1;13(1).
 27. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. STS/SCA/AmSECT Clinical Practice Guidelines: Anticoagulation during Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2018;
 28. Kawatsu S, Sasaki K, Sakatsume K, Takahara S, Hosoyama K, Masaki N, et al. Predictors of Heparin Resistance Before Cardiovascular Operations in Adults. *Ann Thorac Surg*. 2018 May 1;105(5):1316–21.
 29. Ranucci M, Isgrò G, Cazzaniga A, Soro G, Menicanti L, Frigiola A. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 1999;14(6):437–42.

30. Ranucci M, Isgrò G, Cazzaniga A, Ditta A, Boncilli A, Cotza M, et al. Different patterns of heparin resistance: Therapeutic implications. *Perfusion*. 2002;
31. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(3).
32. Ranucci M, Ditta A, Boncilli A, Cotza M, Carboni G, Brozzi S, et al. Determinants of antithrombin consumption in cardiac operations requiring cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2004;19(1):47–52.
33. Avidan MS, Levy JH, Van Aken H, Feneck RO, Latimer RD, Ott E, et al. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(1).
34. Anderson DA, Holt DW. Has the new USP assay for heparin affected dosage for patients undergoing cardiopulmonary bypass? *J Extra Corpor Technol*. 2013;
35. Guzzetta NA, Amin SJ, Tosone AK, Miller BE. Change in heparin potency and effects on the activated clotting time in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia*. 2012.
36. Haselbach S, Maurer J, Vogel V, Harder S, Weber CF, Baykut D, et al. A novel method for the direct determination of heparin concentration during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Chem Lab Med*. 2013;
37. Lee JM, Park EY, Kim KM, Won JC, Jung TK, Lee SK. Comparison of activated clotting times measured using the Hemochron Jr. Signature and Medtronic ACT Plus during cardiopulmonary bypass with acute normovolemic haemodilution. *J Int Med Res*. 2018 Feb 1;46(2):873–82.
38. Maslow A, Chambers A, Cheves T, Sweeney J. Assessment of Heparin Anticoagulation Measured Using i-STAT and Hemochron Activated Clotting Time. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Aug 1;32(4):1603–8.
39. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 1: Validation of whole-blood heparin concentration and activated clotting time. *Perfusion*. 2003;

40. Raymond PD, Ray MJ, Callen SN, Marsh NA. Heparin monitoring during cardiac surgery. Part 2: Calculating the overestimation of heparin by the activated clotting time. *Perfusion*. 2003;
41. Thompson TZ, Kunak RL, Savage NM, Agarwal S, Chazelle J, Singh G. Intraoperative Monitoring of Heparin: Comparison of Activated Coagulation Time and Whole Blood Heparin Measurements by Different Point-of-Care Devices with Heparin Concentration by Laboratory-Performed Plasma Anti-Xa Assay. *Lab Med*. 2019 Oct 10;50(4):348–56.

II. Costos y Recursos

Humanos			
Sustentante: Uno		Asesores: Dos	
Equipos y materiales	Cantidad	(Precio RD)	Total
Bolígrafos	3 unidades	20.00	60.00
Cuadernos	2 unidades	250.00	500.00
Computadora: Hardware Windows 10 Home 64 Procesador Intel® Core™ i5-7020U Pantalla WLED HD de 39,6 cm (15,6 pulg.) Memoria 8 GB DDR4-2133 SDRAM (1 x 8 GB) Disco duro 512 GB PCIe® NVMe™ M.2 SSD Gráficos Intel® HD 620 Microsoft Office 2013	1 unidad	7,000.00	7,000.00
	1 unidad	3,000.00	3,000.00
Información			
Libros, Revistas, Artículos Online Otros documentos			
Económicos			
Papelería (copias)	5 Informes	5.00	1,750.00
Encuadernación	3 informes	750.00	2,250.00
Empaste	2 Informes	1,200.00	1,200.00
Alimentación y Transporte			10,000.00
Imprevistos			10,000.00
TOTAL			35,760.00

III. Carta de aprobación



Santo Domingo, Rep. Dom.
9 de agosto de 2019

CEI- 401

Sustentante
Lic. Néstor Ríos Pinzón

Estimado Lic. Ríos:

Por medio de la presente, tengo a bien comunicarle que en estos momentos el Comité de Ética de Investigación (CEI-CEDIMAT) ha decidido **Aprobar** su protocolo de investigación titulado: *“Caracterización de las heparinas en pacientes sometidos a revascularización coronaria en el depto. Cirugía cardiovascular CEDIMAT, año 2018 hasta 2019”*.

Por favor una vez que finalice su investigación traer un original (empastado), y en un CD en formato Word para entregar a la biblioteca de nuestra institución.

Con sentimientos de consideración y estima, queda de usted,

Muy Atentamente,



Dra. Yeycy Donastorg
Presidenta
Comité de Ética de Investigación de CEDIMAT

C.c.: *Dr. Brígida Aguerrevere Brander, Asesor temático CEDIMAT*
Dr. Anibal Arteaga, Asesor metodológico

IV. Evaluación

Sustentante:

Lic. Nestor Raul Rios Pinzon

Asesores

Mg. Brígida Aguerrevere Branger

Mg. Aníbal Arteaga Noriega

Autoridades

Dra. Julia Rodríguez
Coordinadora Gestión de conocimiento

Mg. Brígida Aguerrevere Branger
Coordinadora de la maestría

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora UNPHU Ciencias de la Salud

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____