

**COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS PARA DOSIFICAR PROTAMINA
LUEGO DE ANTICOAGULACIÓN EN CIRUGIA CARDIOVASCULAR
RESPECTO A EL SANGRADO POSOPERATORIO: HEPARINA TOTAL
ADMINISTRADA FRENTE HEPARINA RESIDUAL DETERMINADA POR UN
MODELO FARMACOCINETICO.**

(Proyecto de Investigación)

Investigador **DAVID EDUARDO RAMÍREZ**

Docentes **MAURICIO ABELLO
JAVIER OSORIO
JUAN FELIPE MURIEL
TONNY SARQUIS
MYRIAM HINCAPIÉ
DAVID BARRERO**

Universidad el Bosque

**Facultad de Salud
Anestesiología cardiovascular y torácica
2020**

Universidad el Bosque

Facultad de Salud

Anestesiología Cardiovascular y torácica

Título de la investigación:

Comparación de dos estrategias para dosificar protamina luego de anticoagulación en cirugía cardiovascular respecto a el sangrado posoperatorio: heparina total administrada frente heparina residual determinada por un modelo farmacocinético

Instituciones participantes

Fundación clínica Shaio

Tipo investigación

Postgrado

Investigador principal

David Eduardo Ramírez

Investigadores asociados

Mauricio Abello

Javier Osorio

Juan Felipe Muriel

Tonny Sarquis

Myriam Hincapié

David Barrero

Salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

En cirugía cardiovascular, los paciente son anticoagulados con heparina durante el periodo de circulación extracorpórea, posteriormente la anticoagulación es revertida con protamina para disminuir el sangrado por la coagulopatía inducida por la heparina residual, la cual puede durar mas de cuatro horas. La protamina revierte el efecto de la heparina uniéndose a cada molécula de heparina, por lo tanto se requiere una cantidad de protamina equivalente a la heparina residual en el momento que se desea revertir la anticoagulación, pero generalmente la dosis de protamina es calculada a partir de la dosis total de heparina, lo cual desconoce que la heparina es metabolizada y eliminada durante la circulación extracorpórea, este exceso de protamina produce efectos anticoagulantes que aumenta el sangrado postoperatorio. La heparina residual puede ser estimada a partir de modelos farmacocinéticas de heparina y por lo tanto a partir de estos modelos se puede estimar una dosis mas aproximada a la cantidad necesaria para revertir el efecto de la heparina evitando un exceso de protamina. En este estudio se comparo una estrategia de dosificación de protamina basada la heparina residual determinado por un modelo farmacocinetico de heparina versus la heparina administrada, comparando el sangrado y uso de hemocomponentes en el postoperatorio.

Palabras clave: heparina, protamina, dosis, circulación extracorpórea

In cardiovascular surgery, patients are anticoagulated with heparin during cardiopulmonary bypass, subsequently anticoagulation is reversed with protamine to reduce bleeding due to residual heparin-induced coagulopathy, which can last more than four hours. Protamine reverses the effect of heparin by binding to each heparin molecule, therefore an amount of protamine equivalent to residual heparin is required at the time that anticoagulation is desired to be reversed, but generally the dose of protamine is calculated from the total dose of heparin, ignoring that heparin is metabolized and cleared during of the extracorporeal circulation, this excess of protamine produces anticoagulant effects that increase postoperative bleeding. Residual heparin can be estimated from heparin pharmacokinetic models and therefore, from these models, a dose closer to the amount necessary to reverse the effect of heparin can be estimated, avoiding protamine excess. In this study, a protamine dosage strategy based on residual heparin determined by a pharmacokinetic model of heparin versus administered heparin was compared, comparing bleeding and use of blood components in the postoperative period.

Key words: heparin, protamine, dose, extracorporeal circulation.

Tabla de contenido

Introducción	8
Problema	9
Justificación	10
Marco Teórico	12
Heparina	12
Protamina	13
Efectos adversos asociados a protamina	14
Estrategias para dosificar la protamina	14
Modelos farmacocineticos compartiméntales para heparina	16
Objetivos	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos.....	18
Hipótesis	19
Metodología	20
Tipo de estudio	20
Criterios de selección	20
Diseño experimental	21
Descripción de la intervención	22
Simulación farmacocinética.....	24
Variables.....	25
Aleatorización	33
Cegamiento.....	34
Instrumento para recolección de datos y métodos	34
Tamaño de muestra	35
Análisis estadístico.....	36
Consideraciones éticas	37
Cronograma	39
Presupuesto	40
Referencias	41
Anexo 1: Consentimiento informado	44
Anexo 2: Instrumento de recolección de información	49

Lista de tablas y graficas

Tabla 1 Parámetros del modelo farmacocinetico de Delavenne para heparina.....	17
Figura 1 Relación dosis efecto protamina.....	16
Figura 2 Modelo bicompartimental.....	17

Introducción

Los procedimientos quirúrgicos realizados con circulación extra-corpórea (CEC) requieren anticoagulación plena para prevenir la activación del sistema de coagulación al contacto de la sangre con los circuitos de CEC.(1, 2) La heparina no fraccionada es el medicamento mas usado con este fin, a dosis altas (300-400 UI/kg) al inicio del procedimiento, buscando obtener un tiempo activado de coagulación (ACT, por sus siglas en ingles) superior a 480 segundos durante el tiempo que el paciente este en CEC,(3) y dosis adicionales de heparina se administran de ser necesarias para mantener el ACT objetivo. Al separar el paciente de la CEC se administra protamina a una dosis suficiente para revertir el efecto de la heparina, formando complejos neutrales 1:1 heparina-protamina, neutralizando su efecto y así disminuir el riesgo de sangrado post-operatorio.(4)

La dosis de protamina usualmente se estima en razón de 0.5 a 1.3 mg por 100 UI de heparina administrada de acuerdo a diversos algoritmos, con el objetivo de aproximarse a la cantidad de heparina residual, toda vez que la heparina no antagonizada o exceso de protamina, se asociada con coagulopatía y sangrado. (4-8) La protamina libre no unida a heparina producto de una dosis excesiva tiene efectos anticoagulantes contrario a su efecto esperado.(5)

Es por esto que han surgido otros métodos para individualizar la dosis de protamina, usando sistemas a la cabecera del paciente que permiten medir la concentración in vitro de heparina y calcular la heparina residual.(9) Pero esta técnica no esta ampliamente disponible y es costosa. Un método alternativo y asequible para estimar la dosis protamina se basa en el uso de modelos farmacocineticos de heparina, los cuales predicen la cantidad de heparina residual (10-13) y su uso esta recomendado en las guías de practica para bypass cardiopulmonar.(14) Por lo cual se implemento un modelo de heparina(11) en un aplicación móvil que permite estimar la concentración de una heparina al final de la CEC de una manera sencilla(15), y se evaluará si el cálculo de la dosis de protamina basado en ésta estrategia se relaciona con mejores desenlaces como menor sangrado post-operatorio y uso de hemocomponentes.

Problema

La protamina es un péptido altamente positivo de 32 aminoácidos que neutraliza el efecto de la heparina a través de la unión electrostática entre grupos catiónicos de arginina de la protamina y aniónicos de heparina en una relación 1:1, para lo cual es altamente eficiente logrando su efecto neutralizante en 5 minutos,(16) pero la protamina libre que no forma complejos heparina-protamina tiene propiedades anticoagulantes, los cuales se atribuyen a la interacción con la función plaquetaria, interferencia con factores de coagulación y estimulación de la lisis del coagulo.(5) En diversos trabajos se ha demostrado que los esquemas de protamina basados en la fracción total de heparina administrada, se asocian a un exceso de protamina y mayor sangrado posoperatorio, frente a estrategias individualizadas.(6, 7, 9, 10) Estas relaciones fijas no reflejan la cantidad residual de heparina en el tiempo, para lo cual una relación cercana a 1:1 sea mas precisa para tiempos cortos de CEC y una relación entre 0.5 a 0.8:1 con tiempos mas largos de CEC.

Dentro de las estrategias individualizadas se encuentra el uso de algoritmos de acuerdo al ACT, pero existe evidencia sustancial que el ACT no se correlaciona con la concentración residual de heparina, ni antes ni luego de la administración de protamina, sobreestimando la cantidad de heparina (17, 18) y la dosis necesaria de protamina, con mayor sangrado post-operatorio al compararse con estrategias basadas en medición in vitro de heparina.(6, 9)

Una alternativa poca explorada dentro de las estrategias individualizadas de dosificación de protamina es el uso de modelos farmacocineticos de heparina, los cuales predicen su distribución y el metabolismo en el tiempo con el uso de algoritmos informáticos de simulación(10-13), y de esta forma estimar la cantidad residual de heparina de una manera simple, rápida y sin necesidad de pruebas adicionales, a partir se obtiene la dosis de protamina. Esta estrategia es recomendada en las guías para el manejo de bypass cardiopulmonar publicadas en 2019.(14)

Justificación

Los pacientes sometidos a CEC son anticoagulados con heparina no fraccionada para disminuir la activación del sistema de coagulación y el riesgo de formación de trombos.(1) Al separar el paciente de la CEC se debe neutralizar el efecto de la heparina con protamina para disminuir el sangrado post-operatorio, pero a pesar de la anticoagulación con heparina, el contacto de la sangre con el circuito de CEC produce un consumo de los factores de coagulación, fibrinólisis, disfunción plaquetaria, inflamación sistémica y disfunción endotelial, condiciones que favorecen el sangrado post-operatorio por coagulopatía asociada a la CEC. (19)

El principal efecto de la protamina es formar complejos heparina-protamina para neutralizar la acción de la heparina, pero cuando se administra protamina en exceso, de manera paradójica la protamina libre favorece la coagulopatía inducida por la CEC, al producir disfunción plaquetaria, alteración en los factores de coagulación e inestabilidad del coágulo,(5, 20, 21) lo cual se traduce clínicamente en mayor sangrado post-operatorio severo (42% vs 12%) y requerimiento de hemocomponentes en los pacientes en los cuales se administra un exceso de protamina en comparación a los pacientes que se les administró una menor dosis basado en un esquema individualizado.(6-9)

A pesar de lo anterior, en la mayoría de centros de cirugía cardiovascular es una práctica habitual revertir la heparina en un esquema heparina:protamina 1:1, a un cuando esta práctica supone que la heparina no fue metabolizada durante la CEC y por lo tanto la cantidad total de heparina no varía desde su administración, pero por estudios de farmacocinética en CEC se sabe que la cantidad de heparina disminuye significativamente en el tiempo (2, 10, 13) y por lo tanto una fracción fija de dosis administrada de heparina no predice la cantidad residual de heparina, puesto que esta fracción se modifica en el tiempo y de acuerdo a las dosis adicionales de heparina.

Los modelos farmacocinéticos permiten obviar las limitaciones anteriores que impiden al clínico predecir la cantidad de heparina residual en función de su metabolismo en tiempo y las dosis administradas.(5,

10, 12, 13) Estos modelos son desarrollados a partir del estudio de la concentraciones de heparina en distintos intervalos de tiempo, su relación con la dosis administrada y las características antropométricas de cada sujeto (edad, peso, talla), a partir de los cuales se desarrolla un modelo matemático que permite predecir la cinética de la heparina. Trabajos previos han mostrado la utilidad de esta estrategia para titular la dosis de protamina(10, 12), en el 2017 se publico un nuevo modelo farmacocinetico para la heparina,(11) el cual presenta fortalezas metodológicas frente a los modelos desarrollados previamente al usar reactivos mas precisos para medir la concentración de heparina, lo cual sumado a una estrategia combinada con ACT y simulación farmacocinética para determinar la heparina residual, permitiría un titulación mas exacta de la protamina y así evitar los efectos adversos asociados a una dosis subterapeutica de protamina o excesiva, disminuyendo el sangrado post-operatorio y necesidad de hemocomponentes. Esta estrategia de manejo es recomendada en las recientes guías publicadas para el manejo de bypass cardiopulmonar desarrolladas en conjunto por la sociedad europea de cirugía cardiorácica y la sociedad europea de anestesia cardiovascular.(14)

Marco Teórico

Heparina

La heparina no fraccionada es un glicosaminoglicano extraído de la mucosa porcina intestinal con una secuencia de pentasacaridos que se une a la antitrombina III (ATIII), aumentando su acción inhibitoria hasta 1000 veces sobre la trombina y el factor Xa principalmente, pero también los factores IXa, XIa y XIIa. La heparina no fraccionada es una mezcla de moléculas de bajo y alto peso molecular entre 3.000 a 40.000 Daltons, para inhibir la trombina las moléculas de heparina de cadena larga se unen simultáneamente a la ATIII y la trombina, en cambio para inhibir el factor Xa solo la heparina debe unirse a la ATIII. Este es el principio de la terapia con heparinas de bajo peso molecular, las cuales solo se unen a la ATIII y por lo tanto solo inhiben el factor Xa.(2) Y dado que la inhibición de la trombina es un factor importante para anticoagulación durante la CEC y la protamina neutraliza pobremente las heparinas de bajo peso molecular, este tipo de heparinas no se usan como anticoagulantes en CEC. (1)

La potencia de las heparinas se estandariza de modo que una unidad de actividad es la cantidad de heparina para mantener la fluidez de un mililitro de plasma de oveja durante una hora. Los preparados comerciales contienen 5000 unidades/ml, con una variación en su potencia del 10%.(22)

La heparina es eliminada por los riñones y metabolizada por el sistema retículo-endotelial, con una vida media dependiente de su dosis, a dosis baja 100-150 UI/kg, aproximadamente una hora, y a dosis altas usadas durante la CEC, 300-400 UI/kg, dos o mas horas, por lo tanto en ausencia de reversión la anticoagulación clínica puede persistir de cuatro a seis horas.(21) Pero al existir un agente neutralizante efectivo para la heparina no fraccionada como la protamina, este medicamento tiene un mejor perfil de seguridad frente a otros anticoagulantes como la bivalirudina, que carece de un agente que permita su rápida reversión, que evite la coagulopatía post-operatoria producto una anticoagulación residual prolongada.(23)

La respuesta a dosis altas de heparina no es siempre constante y en algunas ocasiones no se alcanzan niveles óptimos de anticoagulación o los procedimientos son prolongados y su efecto disminuye, por lo cual actualmente se monitoriza de rutina con sistemas de ACT automáticos con celite o kaolin, su valor normal esta entre 90 y 140 segundos, con valores terapéuticos objetivo durante CEC mayores a 480 segundos.(1, 3, 4)

Protamina

Las protaminas son pequeñas proteínas ricas en arginina con cargas positivas las cuales esta involucradas en el plegamiento y estabilización de ADN en la cabeza de los espermatozoides, fueron aisladas inicialmente en el esperma del salmón,(24) pero en la actualidad se produce principalmente con biotecnología recombinante. En un principio fue usada para prolongar la acción de la insulina y posteriormente se describió su efecto hemostático neutralizando las propiedades anticoagulantes de la heparina.(16)

Las cargas altamente positivas de la protamina permiten neutralizar la acción de la heparina a través de la unión electrostática entre los grupos catiónicos de arginina de la protamina y los grupos anionicos de la heparina en una relación 1:1, alcanzando su efecto máximo a los cinco minutos.(16) Los complejos heparina-protamina resultantes son posteriormente metabolizados vía hepática(25) y el exceso de protamina circula de manera libre con un vida media corta, aproximadamente 10 minutos, con eliminación renal.(26)

La protamina libre produce alteración en la hemostasia por interacción con la función plaquetaria, interferencia con los factores de coagulación e inestabilidad del coagulo. Los cuales se explican de manera detallada a continuación:

- **Plaquetas:** Los mecanismos son multifactoriales, incluyen disminución del conteo plaquetario y reducción de la agregación plaquetaria mediada por trombina. (20, 21)

- Factores de coagulación: Disminución de la generación de trombina y subsecuentemente menor activación de los factores dependientes de trombina, como formación de fibrina, factor V activado, entre otros. En los pacientes llevados a CEC, el exceso de protamina aumento en los tiempos de ACT y el R (tiempo de inicio del coagulo) en TEG. (27, 28)
- Coagulo formado: La disminución de la concentración de trombina puede potenciar la fibrinólisis, y estudios in vitro han mostrado disminución de la estabilidad del coagulo con menor fuerza de cohesión y menor tiempo de lisis.(29)

Estas alteraciones en el sistema de coagulación favorecen la coagulopatía inducida por la CEC en los grupos de pacientes en los cuales se les administro exceso de protamina, observándose mas episodios de sangrado clínicamente significativo (42% vs 12%) y requerimiento de hemocomponentes, como plasma (11% vs 0%) y concentrados de plaquetas (21% vs 6%).(6-9)

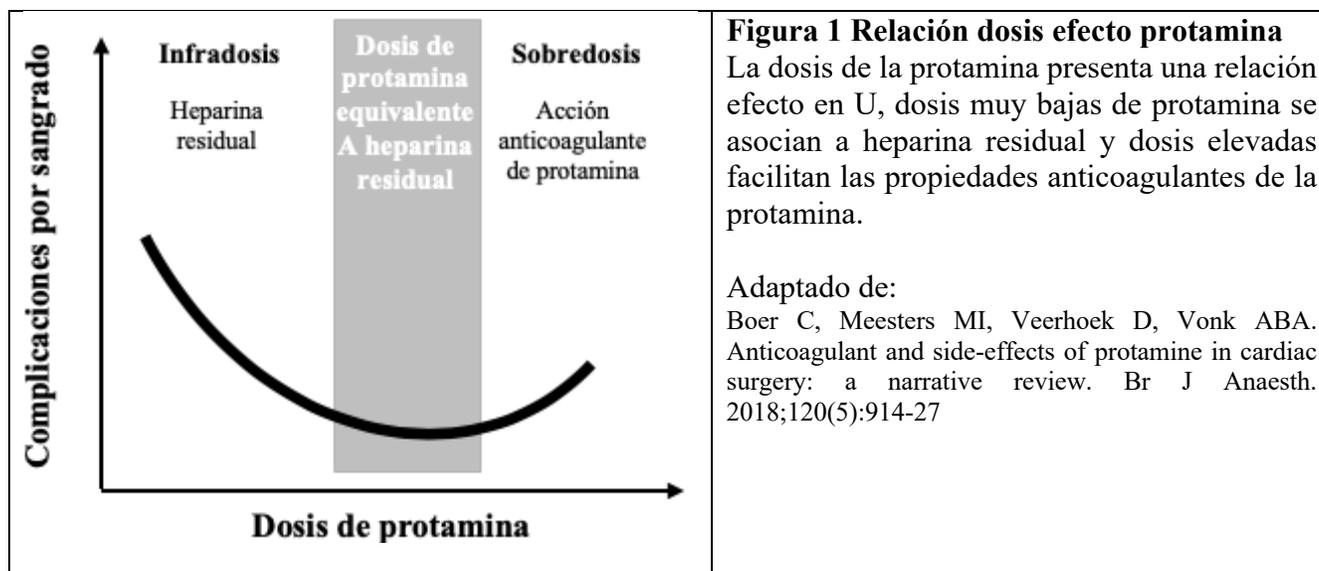
Efectos adversos asociados a protamina

Además de las alteraciones sobre el sistema de coagulación, la administración de protamina se asocia frecuentemente a una disminución de la presión arterial, debido a la liberación de histamina y óxido nítrico, la cual responde rápidamente al manejo con líquidos y vasopresores. En raras ocasiones se pueden presentar alteraciones hemodinámicas graves por hipertensión pulmonar severa producto de una reacción anafiláctica, en algunas series esta complicación se encuentra entre el 0.6% a 1.78%, para lo cual se recomienda siempre iniciar la dosis de protamina a una velocidad de infusión baja y aumentar su velocidad de infusión según respuesta clínica.(5)

Estrategias para dosificar la protamina

Las pruebas de coagulación a la cabecera del paciente como ACT, se usan principalmente para monitorizar la anticoagulación con heparina durante cirugía cardíaca y detectar heparina residual luego de administrar protamina, este último punto es controversial, diversos estudios han mostrado que valores de ACT prolongados luego de la reversión con protamina no se asocian a una concentración residual elevada de heparina.(18, 30) Estos hallazgos sugieren que el ACT no debería ser usado para titular la administración de protamina. Por lo cual idealmente la dosificación de protamina debería ser guiada por la medición de la concentración de heparina y administrar la cantidad de protamina suficiente para revertir la heparina residual(7, 9, 17) (figura 1), pero estas pruebas no están ampliamente disponibles y representan costos adicionales.

La mayoría de las estrategias de dosificación actual se basan en fracciones de protamina según la dosis administrada de heparina, que van entre 0.5 a 1, la evidencia clínica no favorece una fracción sobre otra, con resultados heterogéneos, pero distintos trabajos sí muestran de manera contundente que administrar protamina en fracciones superiores a 1:1 se asocia a mayor sangrado y requerimiento de hemocomponentes.(5) La heterogeneidad en los resultados respecto a la fracción de protamina se puede explicar por el hecho que una fracción fija no predice la cantidad de heparina residual en todos los escenarios clínicos, dado que la cantidad de heparina residual se modifica en el tiempo en la medida que es metabolizada y se administran dosis adicionales, por lo tanto una aproximación más exacta sería tener en cuenta los factores mencionados, lo cual se pueden integrar fácilmente a través de la simulación farmacocinética. En las guías para el manejo durante bypass cardiopulmonar publicadas recientemente por la sociedad europea de anestesia cardiovascular se recomienda el manejo individualizado de heparina y protamina, evitando la administración excesiva de protamina para disminuir la coagulopatía y complicaciones por sangrado postoperatorio, recomendado el uso de modelos computacionales. (14)

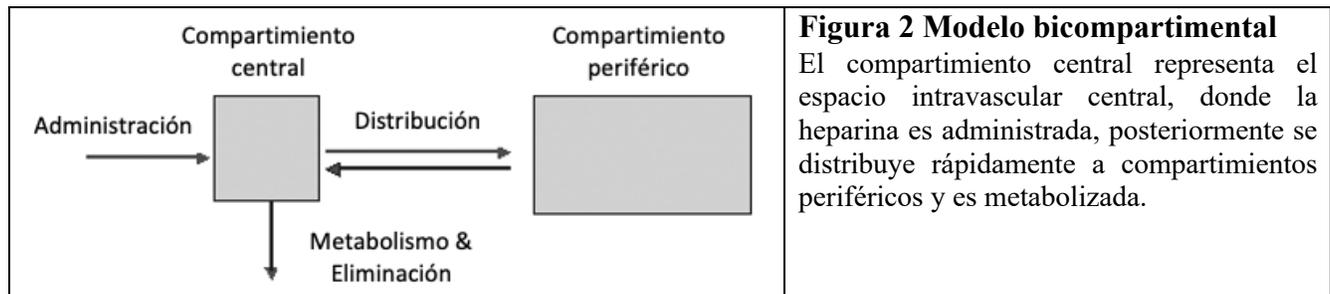


Modelos farmacocineticos compartimentales para heparina

Recientemente se han descritos varios modelos farmacocineticos para heparina no fraccionada en CEC, dentro de los cuales algunos han sido usados como estrategia para la dosificación de la protamina con buenos resultados.(10-13) Los modelos farmacocineticos compartimentales ofrecen una aproximación sencilla para simular el comportamiento de distintos medicamentos, y son usados frecuente en la practica clínica para diseñar esquemas de dosificación, y en campos como la anestesiología se utilizan en tiempo real para guiar la infusión de anestésicos intravenosos, una tecnología conocida como infusiones controladas por objetivo o por sus siglas en ingles TCI (Target controlled infusion).(15, 31, 32)

Los modelos compartimentales permiten explicar el comportamiento de medicamentos con cinética de orden uno, con el uso de modelos hidráulicos con dos o mas compartimentos con distintos volúmenes, entre los cuales se equilibra el medicamento modelado y se describe su eliminación (figura 2), estos modelos son un simplificación de los procesos biológicos, pero permiten describir la cinética de los medicamentos de una manera precisa. Los modelos farmacocineticos publicados para la heparina describe su cinética en uno o dos compartimientos, aquellos con fortalezas metodológicas reportaron mejor rendimiento predictiva con modelos de dos compartimentos,(11-13) dentro de lo cual se destaca

la medición directa de las concentraciones de heparina, frente otros modelos que usan métodos indirectos como ACT o titulación con protamina,(10) los cuales no son métodos precisos para estimar la concentración de heparina.



De los modelos que usan métodos directos para medir la concentración de heparina se encuentra el modelo de Jia(12) y Delavenne(11), este ultimo tiene una menor variabilidad interindividual, al incluir el peso como covariable, lo cual mejora el rendimiento de dicho modelo. Por lo cual se eligió este modelo para estimar la concentración residual de heparina. Los parámetro cinéticos de este modelo se indican en la tabla 1.

Tabla 1 Parámetros del modelo farmacocinetico de Delavenne para heparina

<i>Parámetro</i>	
<i>Volumen central (litros)</i>	3.1 x (peso / 70)
<i>Volumen periférico (litros)</i>	2.3
<i>Depuración central (litros/hora)</i>	0.841 x (peso / 70) ^{0.767}
<i>Depuración periférica (litros/hora)</i>	4.67

Objetivos

Objetivo general

- Comparar el sangrado post-operatorio en las primera 24 horas en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular bajo circulación extracorpórea cuando se usa una estrategia de dosificación de protamina basada en la estimación residual de heparina por un modelo farmacocinético frente a una estrategia de dosificación de protamina basada en la heparina total administrada.

Objetivos específicos

- Caracterizar en variables demográficas, clínicas y farmacológicas a los sujetos los sujetos asignados aleatoriamente al grupo intervención y aquellos del grupo control, identificando similitudes y diferencias en dichas variables.
- Comparar el volumen del sangrado post-operatorio en el grupo de pacientes en quienes se utilizó la estrategia de dosificación de protamina por un modelo farmacocinético en comparación con aquellos en quienes se hizo dosificación por método convencional.
- Caracterizar las complicaciones ocurridas durante las primeras 24 horas post-operatorias en los grupos de estudio.
- Comparar las características pruebas para función de coagulación en los sujetos asignados aleatoriamente al grupo intervención y aquellos del grupo control en el post-operatorio.

Hipótesis

H0: el volumen del sangrado (ml) en pacientes en quienes se utiliza una estrategia de dosificación de protamina basado en la estimación de heparina residual por un modelo farmacocinético *es igual* al volumen del sangrado (ml) en pacientes en quienes se hace dosificación de protamina basada en la heparina total administrada.

Ha: el volumen del sangrado (ml) en pacientes en quienes se utiliza una estrategia de dosificación de protamina basado en la estimación heparina residual por un modelo farmacocinético *es menor* al volumen del sangrado (ml) en pacientes en quienes se hace dosificación de protamina basada en la heparina total administrada.

Metodología

Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado tipo triple ciego de grupos paralelos con asignación aleatoria por bloques estratificados. El estudio implica una intervención sobre los participantes, la cual se asignará de manera aleatoria (recibir dosificación de protamina basado en la estimación heparina residual por un modelo farmacocinético versus heparina total administrada). El estudio se configura como triple ciego en el sentido que los participantes desconocerán a qué grupo de tratamiento fueron asignados, los responsables de la medición de las variables de respuesta desconocen la identidad de los grupos, así como quien analizará la información.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardiovascular programada o urgencia programada en la fundación clínica Shaio en la ciudad de Bogotá, que requieran circulación extracorpórea.
- Clasificación ASA, entre 1 - 4
- Consentimiento informado leído y firmado por el paciente
- Sin antecedente de discrasia sanguínea conocida, con valores de INR < 1.5
- Conteo plaquetario superior a 100.000
- No antecedente de trombocitopenia inducida por la heparina
- No antecedente de reacción adversa a la protamina

- No uso de terapia de anti agregación dual ácido acetil-salicílico (ASA) + inhibidores del receptor ADP (Clopidogrel) al momento de cirugía
- Suspensión de fármacos inhibidores del receptor ADP (Clopidogrel) de acuerdo al protocolo institucional.
- No uso de terapia puente con tirofiban
- Paciente con uso crónico de anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran), completar el tiempo de suspensión según al protocolo institucional,
- Sin requerimiento de terapia de reemplazo renal en el último mes
- Paciente con IMC entre 18 - 41 kg/cm²
- No embarazadas

Criterios de exclusión:

- Cirugía de emergencia
- Paciente anticoagulado al momento de la intervención
- Procedimiento no realizado bajo circulación extracorpórea.
- Procedimiento que requiera arresto circulatorio y/o hipotermia profunda
- Muerte intraoperatoria antes de administración de protamina
- Imposibilidad de completar la recolección de datos.

Diseño experimental

Grupo: protamina de acuerdo al total de heparina administrada

En este grupo se administrará la dosis de protamina basada en la heparina total administrada incluyendo la heparina usada en el purgado de la bomba de circulación extracorpórea.

1 mg de protamina x 100 UI de Heparina administrada

Grupo: protamina de acuerdo a la heparina residual por simulación

En este grupo se administra la dosis de protamina basada en la heparina residual estimada por simulación farmacocinética usando el modelo de Delevenne.

1 mg de protamina x 100 UI de Heparina residual

Descripción de la intervención

Todos los pacientes que cumplen los criterios de selección se les aplicara el siguiente protocolo para el manejo intraoperatorio:

- Inducción anestesia general y monitoria a criterio del anesthesiologo
- Infusión de acido tranexamico de acuerdo a la tasa de filtración glomerular calculada

TFG (ml/min/1.73 m²)	Bolo mg/kg	Dosis mantenimiento mg/kg/h
>= 90	30	16
60-89	30	13
30-59	25	10
<30	25	5

*La depuración del acido tranexamico se debe ajustar de acuerdo a la función renal, el esquema anterior se obtuvo de “Tranexamic Acid Dosing for Cardiac Surgical Patients With Chronic Renal Dysfunction: A New Dosing Regimen. Anesthesia & analgesia, 2018, vol 127” (6)

- Medir ACT de base antes de administrar la dosis inicial de heparina

- El perfusionista simulara el comportamiento farmacocinetico de heparina en todos los pacientes con la aplicación iTIVA en tiempo real usando el modelo de Delavenne, de acuerdo a las dosis administradas, incluyendo la heparina en el purgado de la bomba de circulación extracorpórea
- Dosis heparina: 300 UI/kg para lograr ACT > 480 segundos
- Tomar ACT 3 minutos luego de dosis de carga de heparina
- Paciente entrara a circulación extracorpórea cuando ACT sea mayor a 480 segundos
- ACT control cada 20 minutos o antes según criterio de grupo quirúrgico
- Si el ACT control es menor de 480 segundos se administrara 5000 UI heparina
- El perfusionista calculara la dosis de la protamina de acuerdo a la dosis de heparina administrada así:
 - 1 mg de protamina por cada 100 UI de Heparina administrada
- El perfusionista calculara la dosis de protamina de acuerdo a la simulación farmacocinética así:
 - Se obtienen la cantidad residual de heparina usando iTIVA
 - Se calcula 1 mg de protamina por cada 100 UI de heparina residual
 - Se aproxima la dosis de protamina al múltiplo de 10 mas cercano, ejemplo:
 - 205 mg => 200 mg
 - 215 mg => 210 mg
 - 233 mg => 230 mg
 - 267 mg => 270 mg
- Al realizar el calculo de las dosis, el perfusionista indicara preparar la dosis de protamina de acuerdo a la asignación establecida.
- La protamina se prepara para administrarse por bomba de infusión en 10 minutos en solución salina de 250 ml

- Se tomara un ACT control 10 minutos luego de finalizada la protamina
- Se podrá levantar el ciego si por algún motivo luego de administrada la protamina el anesthesiólogo considera relevante esta información..
- Si el ACT control es mayor 10% ACT de base, se realizara tromboelastografía sin heparinasa:
 - Si el tromboelastograma presenta el tiempo R prolongado se administrara 50 mg de protamina adicional y ACT control en 10 minutos
 - Si el tromboelastograma presenta otros valores anormales se corregirá con el hemostático (plasma, plaquetas, crioprecipitado, fibrinógeno, complejos protrombinicos) que el clínico indique, incluyendo protamina
- Se transfundirá glóbulos rojos para mantener un hematocrito superior a 30%
- Uso de plasma, crioprecipitado, fibrinógeno según criterio medico y condición clínica en salas de cirugía o unidad de cuidado intensivo
- El manejo en cuidado intensivo se realizara a criterio del grupo de cuidado intensivo, no se informara la cantidad de protamina administrada ni el grupo al cual fue asignado el paciente.
- Se registraran los datos de desenlace por un periodo de 24 horas desde el ingreso del paciente a la unidad de cuidado intensivo.
- Se dejara una nota en la historia clínica registrando la inclusión del paciente en el estudio, indicando la firma del consentimiento informado previo informe de los riesgos, beneficios y la posibilidad del retiro de estudio en cualquier momento sin prejuicio alguno y código de identificación de aleatorización.

Simulación farmacocinética

Previamente uno de los autores desarrollo un aplicación móvil de simulación farmacocinética, llamada iTIVA, la cual ya ha sido validado frente a otras aplicaciones referentes. En esta aplicación se incluyo el modelo de Delevenne usando los parámetros descritos en el marco teórico, adicionalmente se modifiko el software iTIVA para estimar la cantidad residual de heparina en el compartimiento central y periférico, y de acuerdo a la cantidad residual en el compartimiento central y periférica, la aplicación estimara la dosis necesaria de protamina.

Variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Medida Resumen
Identificación				
Nombre (Iniciales)	Primera letra de nombre y apellido			NA
Numero de identificación del evento en la institución	Numero con el que se identifica el evento del paciente en la institución			NA
Institución donde se realiza el procedimiento	Nombre de la institución	Cualitativa Nominal	0= Fundación clínica Shaio	
Valoración preoperatoria				
Edad	Tiempo en años desde la fecha de nacimiento hasta el procedimiento	Cuantitativa continua	Valores >18 años	Promedio± DE
Sexo	Como aparezca en el documento de identidad	Cualitativa Nominal	0= Femenino 1= Masculino	Proporción (%)
Peso	Peso en kilogramos al momento de la valoración pre anestésica o de la	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE

	cirugía.			
Estatura	Estatura en centímetros al momento de la valoración pre anestésica o de la cirugía.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Clasificación ASA	Clasificación de riesgo del paciente según la sociedad americana de anestesiología	Cualitativa ordinal	1= Sano 2= Enfermedad sistémica controlada 3= Enfermedad sistémica no controlada 4= Condición que amenaza persistentemente la vida	Proporción (%)
EUROSCORE II	Probabilidad de muerte en cirugía cardiaca usando la escala EUROSCORE II	Cuantitativa continua	Números decimales 0 - 100	Promedio± DE
Hemoglobina preoperatoria	Proporción sérica de hemoglobina en gr/dl de una muestra extraída del paciente en el preoperatorio reciente.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Hematocrito preoperatorio	Proporción sérica de hemoglobina en gr/dl de una muestra extraída del paciente en el preoperatorio reciente.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Conteo plaquetario preoperatorio	Conteo plaquetario de una muestra extraída del paciente en el preoperatorio reciente.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
INR	Índice normalizado del PT	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
PTT	Tiempo parcial de tromboplastina (segundos)	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Creatinina	Nivel sérico de creatinina preoperatoria (mg/dL)	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Anti agregación	Terapia crónica con intención de anti agregación, selección	Nominal	0= Acido acetil-salicílico 1= Clopidogrel	Proporción (%)

	múltiple			
Anticoagulación	Terapia crónica con intención de anticoagulación, selección múltiple	Nominal	0= Warfarina 1= Nuevos anticoagulantes orales 2= Heparinas	Proporción (%)
INTRA-OPERATORIO				
Fecha de procedimiento	Día en el cual se realiza el procedimiento.	Cuantitativa continua	aaaa/mm/dd	NA
Procedencia del paciente	Lugar más reciente de origen del paciente previo a su procedimiento quirúrgico.	Cualitativa nominal	0= Ambulatorio 1= Hospitalización 2= Urgencias 3= UCI	Proporción (%)
Urgencia	Condiciones de prioridad del caso clínico	Cualitativa nominal	0= Electivo 1= Urgente 2= Emergente	Proporción (%)
Diagnostico por el cual es intervenido quirúrgicamente	Se indica el diagnostico por el cual es intervenido quirúrgicamente. Selección múltiple	Cualitativa nominal	0= Enf. coronaria 1 vaso 1= Enf. coronaria 2 vasos 2= Enf. coronaria 3 vasos 3= Enf. coronaria: tronco 4= Estenosis mitral 5= Estenosis aortica 6= Estenosis tricúspide 7= Estenosis pulmonar 8= Insuficiencia mitral 9= Insuficiencia aortica 10= Insuficiencia tricúspide 11= Insuficiencia pulmonar 12= Comunicación interauricular 13= Comunicación interventricular 14= Disección aortica 15= Hipertensión pulmonar	
Cirugía cardiaca previa abierta	Antecedente de cirugía cardiaca previa abierta	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Intervención realizada	Caracterización de la intervención quirúrgica realizada. Selección múltiple	Nominal	0= Revascularización miocárdica 1= Reparación o cambio de válvula 2= Reemplazo de parte de la aorta 3= Reparación de defecto estructural 4= Endarterectomía pulmonar 5= Procedimiento de maze 6= Resección de tumor cardíaco	Proporción (%)
Técnica mínimamente	Se uso en la cirugía una técnica mínimamente	Cualitativa	0= Si 1= No	Proporción (%)

invasiva	invasiva	nominal		(%)
Acido tranexamico	Si no se uso -1, bolo en mg, y dosis en mg/kg/h	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Cantidad de heparina en purga de circuito de CEC	Unidades de heparina en UI en purga de circuito de circulación extracorpórea	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Cantidad de heparina inicial	Dosis de heparina inicial en UI	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Hora dosis inicial heparina	Tiempo en formato HH:mm que se administro la dosis inicial de heparina	Cuantitativa continua	HH:mm	N/A
Dosis refuerzo heparina	Dosis de heparina en UI adicional administrada	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Heparina residual por simulación	Cantidad residual de heparina estimada por simulación farmacocinética	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Hora a la cual se calculo la dosis de reversión de protamina	Tiempo en formato HH:mm en la cual se caculo la dosis de reversión de protamina	Cuantitativa continua	HH:mm	N/A
Dosis protamina 1:1	Dosis protamina en mg	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Dosis protamina de acuerdo a modelo	Dosis protamina en mg	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Dosis adicional protamina en cirugía	Dosis protamina en mg, luego de la dosis inicial, por defecto 0 si no se requirió dosis adicional	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Código de aleatorización	Código asignado al azar que define a que grupo de intervención se asigna el paciente	Cuantitativa discreta	Números enteros	NA
Se levanta ciego	Se indica si el anestesiólogo decide descubrir el grupo asignado	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
ACT base	Tiempo en segundos ACT previo heparina	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE

ACT luego heparina	Tiempo en segundos ACT luego dosis inicial	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
ACT máximo	Tiempo en segundos ACT máximo alcanzado durante CEC	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
ACT mínimo	Tiempo en segundos ACT mínimo alcanzado durante CEC	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
ACT posterior protamina	Tiempo en segundos ACT luego de protamina	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
ACT posterior a dosis adicional de protamina	Tiempo en segundos ACT luego de dosis adicional de protamina (en caso de administrarse)	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Tromboelastograma	Parámetros reportados por el tromboelastograma, R, K, angulo alfa, MA, LY30. Luego de administrado la primera dosis de protamina	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Tiempo aprox. de cirugía	Tiempo en minutos desde la incisión quirúrgica hasta el cierre de la herida.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Tiempo circulación extracorpórea	Tiempo en minutos desde flujo completo por CEC hasta salida de CEC.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Tiempo de clamp aórtico	Tiempo en minutos de clamp aórtico	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Salvador de células	Uso de un sistema de recolección de sangre autóloga con posterior re infusión.	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Volumen de autotransfusión	Cantidad en ml de sangre autóloga reinfundida.	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
GRE (Unidades)	Cantidad de unidades glóbulos rojos empacados si estos fueron usados. 1 unidad GRE = 300ml	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Plasma (Unidades)	Cantidad unidades plasma	Cuantitativa	Números enteros	Promedio±

	si este fue usada. 1 unidad plasma = 200ml	discreta		DE
Crioprecipitados (Unidades)	Cantidad unidades de crioprecipitados si estos fueron usados. 1 unidad de crioprecipitados = 20ml	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Uso de complejos protrombinicos	Se uso complejos protrombinicos	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Dosis de concentrado de fibrinógeno mg	Dosis administrada de concentrado de fibrinógeno en mg	Cuantitativa discreta	Números enteros	Proporción (%)
Reacción adversa a protamina	Caracterización de las reacciones adversas a heparina. Selección múltiple	Nominal	0= Ninguna 1= Hipotensión que requiere intervención 2= Hipertensión pulmonar 3= Anafilaxia	Proporción (%)
Se deja con tórax abierto	Paciente requiere manejo con tórax abierto	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Síndrome bajo gasto cardiaco	Paciente con IC < 2 L/m/m ² o presión sistólica < 90 mmHg	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Síndrome vasoplegico	Estado de shock con CI > 2.2 y resistencias sistémicas < 800 dinas s/cm ⁵	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Extubación en salas	El paciente fue extubado en sala de cirugía	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Muerte	Muerte intraoperatoria	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
UCI (primeras 24 horas)				
Sangrado post operatorio en tubo mediastinal y/o pleurovac	Cantidad en mililitros de glóbulos rojos recolectados en tubo mediastinal y/o pleurovac	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE

Anticoagulación residual	Paciente que al ingreso se documenta anticoagulación residual	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Uso protamina	Uso de protamina en UCI para revertir anticoagulación residual	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Hemoglobina mas baja en postoperatorio	Proporción sérica de hemoglobina en gr/dl de una muestra extraída del paciente en el preoperatorio reciente.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Hematocrito mas bajo en postoperatorio	Proporción sérica de hemoglobina en gr/dl de una muestra extraída del paciente en el postoperatorio.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
Conteo plaquetario mas bajo en postoperatorio	Conteo plaquetario una muestra extraída del paciente en el postoperatorio.	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
INR al ingreso UCI	Índice normalizado del PT, primer laboratorio registrado en UCI	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
PTT al ingreso UCI	Tiempo parcial de tromboplastina (segundos), primer laboratorio registrado en UCI	Cuantitativa continua	Números decimales	Promedio± DE
GRE (Unidades)	Cantidad de unidades glóbulos rojos empacados si estos fueron usados. 1 unidad GRE = 300ml	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Plasma (Unidades)	Cantidad unidades plasma si este fue usada. 1 unidad plasma = 200ml	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE
Crioprecipitados (Unidades)	Cantidad unidades de crioprecipitados si estos fueron usados.	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± DE

	1 unidad de crioprecipitados = 20ml			
Uso de complejos protrombinicos	Se uso complejos protrombinicos en UCI	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Dosis de concentrado de fibrinógeno mg	Dosis administrada de concentrado de fibrinógeno en mg	Cuantitativa discreta	Números enteros	Proporción (%)
Sangrado masivo	200 ml/h por 3 – 4 horas	Cualitativa nominal	0 = Si 1= No	Proporción (%)
Taponamiento cardiaco	Diagnostico de taponamiento cardiaco	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Necesidad de re intervención	El paciente debe re intervenido en primeras 24H	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Causa de re intervención	Si el paciente fue re intervenido, se indica si el sangrado fue la causa de la re intervención	Cualitativa nominal	0= Sangrado por causa mecánica 1= Sangrado por coagulopatía 2= Taponamiento cardiaco 3= Causa mecánica no relacionada con sangrado 4= Otro	Proporción (%)
Infarto post-operatorio	Presenta infarto durante el manejo en UCI	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Síndrome bajo gasto cardiaco	Paciente con IC < 2 L/m ² o presión sistólica < 90 mmHg	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Síndrome vasoplegico	Estado de shock con CI > 2.2 y resistencias sistémicas < 800 dinas s/cm ⁵	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Tiempo para extubación al ingreso	Tiempo en horas que transcurrió desde el ingreso para extubación, -1 si no fue extubado en las primeras 24H	Cuantitativa discreta	Números enteros	Proporción (%)
Muerte	Muerte en UCI	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)

Aleatorización

Esquema de asignación aleatoria.

Se contempla una asignación aleatoria por bloques.

Asignación aleatoria por bloques.

Se plantea este tipo de asignación aleatoria a fin de evitar imbalances en el número de participantes asignados a cada grupo, debido a la asignación aleatoria per se. Este método garantiza que en cualquier momento del tiempo, la cantidad de sujetos en cada uno de los dos esquemas de intervención sean casi iguales.

Denotemos I como el grupo intervención y a C como el grupo control y para efectos del estudio, se considerarán bloques de tamaño 4; así, las posibles formas de arreglo de los grupos estarán dadas por $IICC, ICIC, IC CI, CICI, CCII$ e $ICCI$. Denotemos como $K, K = 1, 2, \dots, k$ como los bloques necesarios hasta completar n ; así, para el k -ésimo bloque, se escogerá aleatoriamente una de las posibles combinaciones y el orden en que los sujetos son asignados a la intervención o el grupo control está dada por la secuencia de la combinación escogida.

Proceso de asignación aleatoria.

La asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de tratamiento y siguiendo el esquemas anteriormente propuestos se realizará semanas antes del inicio del reclutamiento de los participantes, utilizando un sistema de asignación aleatoria simple por computador. Esta asignación será realizada por uno de los coinvestigadores sin injerencia en el reclutamiento, seguimiento y medición de las variables de interés para la investigación.

Una vez identificado un participante que cumple los criterios de selección definidos, los investigadores con formación en cardiología del adulto y cirugía cardiovascular se comunicarán con el coinvestigador encargado de la asignación aleatoria y éste último informará a qué grupo ha sido asignado el sujeto.

Cegamiento

- El anestesiólogo a cargo del caso no conocerá la asignación, excepto como una medida excepcional si se llega a considerar que esta información puede modificar significativamente el manejo clínico, luego se registra en el formato de recolección de datos.
- El grupo de cuidado pos-operatorio en UCI no conocerá la asignación del grupo ni dosis de protamina.
- La recolección de datos será a cargo de una auxiliar de investigación quien no conocerá el grupo asignado y registrara el código de aleatorización.
- La persona encargada del análisis estadístico se le entregaran los datos con la asignación oculta del grupo y la dosis de protamina utilizada. Luego del reporte del análisis estadístico respecto a los desenlaces clínicos, se descubrirán los grupos para hacer los análisis necesarios respecto a la dosis de protamina usada.

Instrumento para recolección de datos y métodos

Se diseñara un formulario web en línea para recolectar las variables en una base de datos SQL, solo permitirá registrar pacientes realizados durante la vigencia del día en el cual fue realizado el procedimiento, para el ingreso de los valores de identificación, preoperatorio y cirugía. Los datos en UCI se podrán ingresar 24 horas luego de registro del paciente y permanecerá el registro activo 72 horas para

el ingreso de los datos postoperatorios. El formulario contara con un sistema de validación en un rango pre-establecido para cada variable, si se encuentra fuera de este rango se alertara para verificar el valor. Los datos se registraran de manera prospectiva durante el tiempo de permanencia del paciente en el quirófano, incluyendo los datos de identificación, valoración preoperatoria y cirugía. Los datos luego del ingreso al paciente en UCI se recolectaran luego de completar 24 horas al ingreso a UCI, a partir de la revisión de la historia clínica (medicamentos administrados, balance de líquidos y notas de evolución).

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo utilizando como parámetro de interés una diferencia en la media del volumen de sangrado en el grupo intervención versus el control, considerando un error tipo I o $\alpha = 0.05$, un error tipo II o $\beta = 0.2$ (y por ende, una potencia estadística de 0.8) y $n_I = n_C$, siendo n_I la cantidad de sujetos en el grupo intervención y n_C como la cantidad de sujetos en el grupo control, considerando de éste modo la misma cantidad de sujetos en cada uno de los grupos del estudio.

El sangrado post-operatorio esperado en promedio en cirugía cardiovascular en las primeras 24 horas es aproximadamente 700 ml ($\hat{\mu}$)(6, 8, 9) esperando una reducción de 100 ml en el sangrado post-operatorio ($\hat{\Delta}_\mu$) en el grupo de dosis de protamina guiado por un modelo farmacocinético.

Acorde al parámetro a estimar, se utilizó la fórmula para variables con respuesta dicotómica propuesta por Lemeshow S., Hosmer D., Klar J. y Lwanga S. (33, 34) para muestras independientes a partir del parámetro $\hat{\Delta}_\mu = \hat{\mu}_C - \hat{\mu}_I$ (en caso de desconocerse los valores de $\hat{\mu}_C$ y $\hat{\mu}_I$ pero se asume un valor $\hat{\Delta}_\mu$ de diferencias clínicamente relevante), la cual se describe a continuación:

$$n = \frac{4\sigma^2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2}{(\hat{\mu}_I - \hat{\mu}_C)^2}$$

Con σ^2 como las varianzas poblacionales iguales (homocedásticas), el tamaño muestral estará dado por 67 sujetos en cada grupo, luego de ajustar por pérdidas al seguimiento del 10%.

Análisis estadístico

El análisis final de los resultados se hará según análisis por intención a tratar. De este modo, se analizarán los resultados de acuerdo a la asignación de grupo.

Para la descripción de las características individuales de los sujetos de cada una de los dos grupos y de las variables en general se utilizarán medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar) en variables cuantitativas, previa comprobación de la normalidad en su distribución con una prueba de Shapiro - Wilk; en caso de no comprobarse tal supuesto, serán descritas a través de medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas serán descritas y analizadas mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la comparación de las variables desenlace de naturaleza cuantitativa entre los grupos, se utilizará como estadístico de prueba la razón de varianzas mediante análisis de la varianza (ANOVA) de dos vías, a fin de aislar y eliminar el término del error de la variación atribuible a los bloques creados y asegurar que las medias del tratamiento estén libres de los efectos de los bloques, esto siguiendo las recomendaciones dadas por Friedman. En éste caso, se verificará el cumplimiento de los supuestos inherentes para la utilización de dicho estadístico de prueba: aleatoriedad e independencia de las observaciones (la cual es trivial de demostrarse), homocedasticidad (verificada a través de la prueba de Bartlett) y normalidad (verificada mediante prueba de Shapiro - Wilk); en caso de no verificarse el cumplimiento de los supuestos anteriormente descritos, se utilizará el respectivo análogo no paramétrico (prueba de Friedman). En variables cualitativas dicotómicas se utilizará una prueba Z de diferencia de proporciones y en politómicas una prueba de χ^2 de Pearson cuando los valores esperados en cada casilla sean ≥ 5 ; en caso contrario se utilizará una prueba exacta de Fisher.

En caso de encontrarse diferencias estadísticamente significativa en las variables durante la medición basal, se realizará un análisis de regresión (logística para variables dicotómicas o lineal múltiple para variables cuantitativas) controlando por el efecto de las variables que produjeron un desbalance entre los grupos.

Las pruebas serán consideradas estadísticamente significativas a un $\alpha \leq 0.05$. Los análisis estadísticos serán realizados con el software Stata (V.15, Stata Corporation, College Station, Texas).

Consideraciones éticas

Acorde con las disposiciones sobre normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas en sujetos humanos publicadas en 1996 (35) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), respaldadas en la declaración de Helsinki promulgada en 1964 por la Asociación Médica Mundial y revisada en Tokio en 1975, en Venecia en 1983 y en Hong Kong en 1989(36), la investigación biomédica debe realizarse de conformidad con los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia.

El respeto por las personas

Abarca dos consideraciones éticas fundamentales:

- Respeto por la autonomía de las personas capaces de discernir entre las opciones de que disponen
- Protección de las personas con deficiencia o disminución de su autonomía.

Para cumplir esta consideración antes de incluir un paciente en el presente estudio se informara acerca de los objetivos de la misma, el cual es comparar dos estrategias para calcular la dosis de protamina para revertir la anticoagulación por heparina, una estrategia incluye la manera tradicional como regularmente se calcula la dosis de protamina y el otro grupo una estrategia guiada por un modelo matemático, sus

potenciales beneficios y riesgos; y la posterior solicitud de autorización para ser incluido en el estudio mediante la autorización escrita de un consentimiento informado, acorde con la norma 1 de la OMS y a la legislación colombiana¹.

Una vez incluido un paciente en el estudio se le informara acerca de la posibilidad de retirarse voluntariamente por manifestación verbal y/o escrita, cuando consideren pertinente, sin detrimento de continuar recibiendo atención por parte del personal médico y paramédico de la institución.

La beneficencia

Se refiere a la obligación ética de aumentar los beneficios y reducir los riesgos, por el cual el uso de procedimientos y fármacos no deben poner en peligro la vida del paciente. En este protocolo de investigación no se incluyen moléculas bajo investigación, trata de la comparación de dos estrategias para dosificar protamina, esta molécula siempre es usada al finalizar procedimientos bajo circulación extracorpórea para revertir la anticoagulación producida por la heparina y disminuir el sangrado por anticoagulación residual. El objetivo de este estudio es administrar una dosis adecuada de protamina esperando presentar menor sangrado en el post-operatorio. La estrategia que se desea evaluar, calculo de la dosis de protamina basado en un modelo computacional o matemático, esta recomendada en las guías para bypass cardiopulmonar publicadas en 2019 en conjunto por la sociedad europea de anestesia cardiotorácica y sociedad europea de cirugía cardiotorácica.(14) En las cuales se resalta la importancia de administrar una dosis individualizada de protamina, toda vez que el exceso de protamina se asocia a mayores alteraciones en la coagulación y sangrado postoperatorio.

La justicia

¹ Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en la salud. Resolución No. 008430 De 1993

En investigación se refiere a la distribución equitativa de beneficios y de las conductas, lo cual en este estudio se garantiza dado que ambos grupos se monitoriza la adecuada reversión de la heparina y el control de la función del sistema de coagulación con pruebas como ACT y tromboelastografía posterior a la reversión con protamina, estas pruebas permiten establecer si el efecto anticoagulante de la heparina fue revertido y la intervención en el grupo experimental busca disminuir el sangrado postoperatorio asociado a la protamina en exceso, además se administran fármacos y hemocomponentes necesarios para logra una hemostasia optima a criterio del anestesiólogo cardiovascular según las guías de practica clínica actual.(14)

Consideraciones del Proyecto de investigación

El protocolo de investigación se presentara para aprobación por parte de los comités de investigación y ética de la Fundación clínica Shaio, luego de su aprobación se registrara en la base de datos ClinicalTrials.gov, se adquirirá una póliza de responsabilidad civil y posterior inicio del estudio.

Cronograma

	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8	Mes 9	Mes 10	Mes 11	Mes 12
Escritura de protocolo	x	x										
Presupuesto y cronograma	x	x										
Introducción y justificación	x	x										
Materiales y métodos	x	x										
Recursos	x	x										
Elaboración del formulario WEB		x	x									
Revisión y ajuste de protocolo		x	x									

Sometimiento y aprobación en comité de ética		x	x									
Registro del estudio en clinicaltrials.gov				x								
Reclutamiento de pacientes				x	x	x	x	x	x			
Análisis datos										x		
Escritura del producto										x	x	
Cierre del estudio										x		
Informe trimestral a comité de ética							x					
Informe anual a comité de ética										x		

Presupuesto

Ítem	Total
Honorarios investigador principal durante la duración del estudio	\$ 6.000.000
Auxiliar investigación por 6 meses	\$ 1.200.000
Implementación del modelo de heparina en un software de simulación	\$ 3.000.000
Desarrollo de aplicativo WEB para registro de datos y aleatorización	\$ 5.000.000
Fotocopias e impresiones de documentos	\$ 1.000.000
Seguro de responsabilidad civil	\$ 15.000.000
Traducción a ingles	\$ 2.000.000
Costos publicación	\$ 1.000.000
Valor Total	\$ 34.200.000

Referencias

1. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):674-84.
2. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 1995;108(4 Suppl):258S-75S.
3. Cohen JA. Activated coagulation time method for control of heparin is reliable during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1984;60(2):121-4.
4. Jobs DR. Safety issues in heparin and protamine administration for extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12(2 Suppl 1):17-20.
5. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018;120(5):914-27.
6. Koster A, Borgermann J, Gummert J, Rudloff M, Zittermann A, Schirmer U. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: results of a randomized double-blind controlled pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(3):290-5.
7. Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: a meta-analysis. *Neth J Med.* 2013;71(3):123-7.
8. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JW, et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2016;116(2):251-61.
9. Vonk AB, Veerhoek D, van den Brom CE, van Barneveld LJ, Boer C. Individualized heparin and protamine management improves rotational thromboelastometric parameters and postoperative hemostasis in valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(2):235-41.
10. Miles LF, Marchiori P, Falter F. Pilot validation of an individualised pharmacokinetic algorithm for protamine dosing after systemic heparinisation for cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2017;32(6):481-8.
11. Delavenne X, Ollier E, Chollet S, Sandri F, Lanoiselee J, Hodin S, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for unfractionated heparin dosing during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2017;118(5):705-12.
12. 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;13:45.
13. Meesters MI, Veerhoek D, de Jong JR, Boer C. A Pharmacokinetic Model for Protamine Dosing After Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(5):1190-5.
14. Authors/Task Force M, Kunst G, Milojevic M, Boer C, De Somer F, Gudbjartsson T, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):713-57.
15. Ramírez DE, Calvache JA. Design and performance evaluation of the “iTIVA” algorithm for manual infusion of intravenous anesthetics based on effect-site target. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2016;44(2):105-13.
16. Rossmann P, Matousovich K, Horacek V. Protamine-heparin aggregates. Their fine structure, histochemistry, and renal deposition. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1982;40(1):81-98.

17. Guzzetta NA, Monitz HG, Fernandez JD, Fazlollah TM, Knezevic A, Miller BE. Correlations between activated clotting time values and heparin concentration measurements in young infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2010;111(1):173-9.
18. Yamamoto T, Wolf HG, Sinzobahamvya N, Asfour B, Hraska V, Schindler E. Prolonged Activated Clotting Time after Protamine Administration Does Not Indicate Residual Heparinization after Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Open Heart Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(5):397-403.
19. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(2):161-76.
20. Barstad RM, Stephens RW, Hamers MJ, Sakariassen KS. Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity. *Thromb Haemost*. 2000;83(2):334-7.
21. Olsson A, Alfredsson J, Hakansson E, Svedjeholm R, Berglund J, Berg S. Protamine reduces whole blood platelet aggregation after cardiopulmonary bypass. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(1):58-63.
22. Merton RE, Curtis AD, Thomas DP. A comparison of heparin potency estimates obtained by activated partial thromboplastin time and british pharmacopoeial assays. *Thromb Haemost*. 1985;53(1):116-7.
23. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL, 2nd, Kirshner R, et al. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: the EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(3):533-9.
24. Balhorn R. The protamine family of sperm nuclear proteins. *Genome Biol*. 2007;8(9):227.
25. Stehle G, Wunder A, Sinn H, Schrenk HH, Friedrich EA, Dempfle CE, et al. Complexes of a modified low-molecular-weight heparin with protamine are predominantly cleared by a macrophage scavenger receptor-mediated process in rats. *J Surg Res*. 1995;58(2):197-204.
26. DeLucia A, 3rd, Wakefield TW, Kadell AM, Wroblewski SK, VanDort M, Stanley JC. Tissue distribution, circulating half-life, and excretion of intravenously administered protamine sulfate. *ASAIO J*. 1993;39(3):M715-8.
27. Cobel-Geard RJ, Hassouna HI. Interaction of protamine sulfate with thrombin. *Am J Hematol*. 1983;14(3):227-33.
28. Ni Ainle F, Preston RJ, Jenkins PV, Nel HJ, Johnson JA, Smith OP, et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood*. 2009;114(8):1658-65.
29. Nielsen VG. Protamine enhances fibrinolysis by decreasing clot strength: role of tissue factor-initiated thrombin generation. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(5):1720-7.
30. Fitzgerald DJ, Patel A, Body SC, Garvin S. The relationship between heparin level and activated clotting time in the adult cardiac surgery population. *Perfusion*. 2009;24(2):93-6.
31. Gepts E. Pharmacokinetic concepts for TCI anaesthesia. *Anaesthesia*. 1998;53 Suppl 1:4-12.
32. Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):38-47.
33. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, Organization WH. Adequacy of sample size in health studies: Chichester: Wiley; 1990.

34. Dankowski R, Baszko A, Sutherland M, Firek L, Kalmucki P, Wroblewska K, et al. 3D heart model printing for preparation of percutaneous structural interventions: description of the technology and case report. *Kardiol Pol.* 2014;72(6):546-51.
35. Council for International Organizations of Medical S. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bulletin of medical ethics.* 2002(182):17-23.
36. Code of ethics on human experimentation adapted from the Helsinki Declaration of the World Medical Association. *The American journal of orthopsychiatry.* 1968;38(4):589-90.

	Anexo 1: Consentimiento informado	
	FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIOS INSTITUCIONALES	Código:
		Versión: 02
		Página: 1/5
Fundación Abood Shaio Diagonal 115ª # 70 C 75 Bogotá –Colombia	Comparación de dos estrategias para dosificar luego de anticoagulación en cirugía cardiovascular respecto a el sangrado posoperatorio: heparina total administrada frente heparina residual determinada por un modelo farmacocinético	Fecha : 05 julio 2020
	Investigadores Mauricio Abello, David Ramírez, Javier Osorio, Juan Muriel, Tonny Sarquis, David Barrero, Myriam Hincapié	

El grupo de investigación conformado por anesthesiólogos cardiovasculares de la Clínica Shaio, teniendo en cuenta que usted tiene más de 18 años, lo invitan a participar de manera voluntaria en este estudio de investigación: **“Comparación de dos estrategias para dosificar protamina luego de anticoagulación en cirugía cardiovascular respecto a el sangrado posoperatorio: heparina total administrada frente heparina residual determinada por un modelo farmacocinético”**.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Si usted elige participar o no, continuara recibiendo todos los servicios que se ofrece en esta institución y nada cambiará. Usted puede cambiar de decisión y retirarse de este estudio en cualquier momento. Lea cuidadosamente la información presentada a continuación:

1. INFORMACIÓN GENERAL

Usted se someterá a una cirugía cardiaca, para poder realizar esta cirugía será conectado a una máquina que asumirá las funciones de su corazón y pulmones. Esta máquina se llama circulación extracorpórea y para funcionar adecuadamente se le administrará un medicamento de uso rutinario llamado “HEPARINA”, el cual induce un estado conocido como anticoagulación, lo cual permite que la sangre fluya por la máquina.

Al terminar la cirugía se le desconectará de la máquina de circulación extracorpórea y su corazón y pulmones volverán a asumir su función, se le administrará un medicamento llamado “PROTAMINA”

para revertir el efecto de la "HEPARINA". Lo anterior describe el manejo usual en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

Aunque la "PROTAMINA" revierte el efecto de la "HEPARINA", estudios de investigación han demostrado que en algunas ocasiones puede producir riesgos dentro de los cuales está aumentar el sangrado luego de la cirugía dependiendo de la dosis administrada.

2. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El objetivo principal de éste estudio es administrar una dosis menor de "PROTAMINA" conservando el efecto neutralizante sobre la "HEPARINA", lo cual podría disminuir los riesgos asociados a la administración de una dosis más alta como sangrado. Para esto usaremos un modelo matemático que predice la cantidad de heparina residual en el paciente al finalizar el procedimiento y así administrar una dosis de "PROTAMINA" ajustada.

Las estrategia mencionada esta recomendadas por guías internacionales para el manejo de la anticoagulación en procedimientos con circulación extracorpórea, pero aún no es aplicada rutinariamente dado que no existen herramientas que permitan aplicar fácilmente los modelos matemáticos de heparina durante estos procedimientos. Nosotros desarrollamos un herramienta que permite utilizar fácilmente estos modelos para determinar la cantidad de heparina residual y así calcular la dosis necesaria de protamina.

3. ESTUDIOS ANTERIORES

Estudios previos han mostrado que la "PROTAMINA" neutraliza la acción de la "HEPARINA" uniéndose a esta directamente, y el exceso de "PROTAMINA" no tiene efectos pro-coagulantes, si no contrariamente produce alteraciones en el sistema de coagulación. Actualmente se sabe que administrar una cantidad de "PROTAMINA" superior a la cantidad total de "HEPARINA" aumenta significativamente el sangrado luego de cirugía.

4. RIESGOS ASOCIADOS AL ESTUDIO

Usted va ser sometido a una cirugía cardiovascular que es considerada de alto riesgo porque tiene una posibilidad mayor del 1% de sufrir complicaciones graves como son sangrado mayor y/o muerte. Este riesgo es producto de su enfermedad de base y de las intervenciones necesarias para su tratamiento. Esos riesgos no están relacionados con este estudio.

La "PROTAMINA" NO es de uso experimental, y se usa de rutina en todas las cirugías como la que se le realizará. Los riesgos producto del uso de "PROTAMINA" son:

- Reacciones alérgicas severas que comprometen la función sus pulmones y presión sanguínea.
- Aumento de la presión sanguínea pulmonar, "hipertensión pulmonar", que comprometa la función del sistema cardiovascular.

Las anteriores son reacciones adversas y se presentan con baja frecuencia, y es independiente de las dosis de "PROTAMINA", pero en algunos casos estas reacciones adversas pueden producir complicaciones fatales.

El único riesgo inherente a este estudio es administrar una dosis de "PROTAMINA" que no revierta completamente el estado de anticoagulación producido por la "HEPARINA", sin embargo a todos los pacientes se les determinará el estado de anticoagulación con exámenes especializados antes de salir del quirófano y si es necesario se administrará una dosis adicional de "PROTAMINA".

5. METODOLOGÍA

Se realizará la atención usual para el manejo de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca según los estándares internacionales por un grupo interdisciplinario que abarca al cirujano, anestesiólogo y perfusionista. No se administrará ningún medicamento experimental.

Al desconectarlo de la circulación extracorpórea siempre se administra "PROTAMINA" para restaurar la fluidez de la sangre y evitar el sangrado, la intervención que se desea evaluar en este estudio son dos estrategias diferentes para el cálculo de la dosis de "PROTAMINA":

- Dosis de protamina de acuerdo a la dosis total de heparina administrada
- Dosis de protamina de acuerdo a la heparina residual estimada por un modelo matemático

Los pacientes se repartirán al azar en cualquiera de las dos estrategias. Ni USTED, ni el ANESTESIÓLOGO asignado a su caso sabrán la dosis administrada de "PROTAMINA", pero a todos los pacientes se les realizarán exámenes especializados que permiten saber si la sangre recuperó la fluidez normal y ya no se encuentra anticoagulado al finalizar la cirugía, de esta forma se le brindará seguridad completa de que el efecto de la heparina será revertido adecuadamente en cualquiera de las dos estrategias que usted sea asignado. El equipo médico encargado de su cuidado durante cirugía y en cuidados intensivos lo atenderán de acuerdo a los mejores estándares de manejo y no se realizará ninguna otra intervención experimental diferente.

6. MANEJO DE DATOS

Se garantiza a usted como participante la confidencialidad y no punibilidad ante la información suministrada. Recuerde que la participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede retirar su consentimiento en el momento que lo desee. Los datos obtenidos de este estudio serán utilizados con el único fin de comparar las dos estrategias para el cálculo de dosis de protamina, no se acepta el uso de datos compartidos con terceros diferentes a los sometidos en el estudio.

En todo momento se garantizará la estricta confidencialidad de sus datos de historia clínica, los cuales nunca estarán disponibles para una consulta pública y serán objeto de la custodia de la historia clínica. Durante el estudio se registrarán datos como edad, peso, sexo, estatura, uso de productos sanguíneos y sangrado luego de la cirugía, los cuales luego se analizarán con todos los datos de los pacientes recopilados en este estudio, nunca se hará público la información de sus datos personales. Producto del análisis de los datos se realizará una publicación de un artículo científico en una revista médica nacional o internacional.

8. PÓLIZA DE SEGURO

Este trabajo de investigación cuenta con una póliza de seguros que cubre a los investigadores del estudio, la entidad participante y los sujetos de investigación ante los eventuales eventos adversos ocurridos productos de la participación directa en este trabajo de investigación.

9. INFORMACIÓN DE CONTACTO

Si tiene alguna duda se puede comunicar con cualquiera de los investigadores del estudio:

1. Mauricio Abello, No. Teléfono celular 310 3218780.
2. David Ramírez, No. Teléfono celular 316 4487763.

Fundación Clínica Shaio, Dirección Diagonal 115 A # 70c-75, Bogotá, Colombia.

10. INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Si tiene dudas relacionadas con los derechos como sujeto de investigación por favor contactar al Comité de Ética e Investigaciones (CEI), Fundación Clínica Shaio, Dr. Jorge Alberto Aldas Gracia - presidente- No de celular 3153360605- No teléfono fijo 5938210 Ext 2457. Dirección Diagonal 115 A # 70c-75, Bogotá, Colombia.

Confirmando que he leído y me han explicado el formato de consentimiento informado versión 03, del 17 junio de 2020 para el presente estudio y he tenido la oportunidad de hacer preguntas y me las han resuelto. Entiendo que los investigadores, el comité de ética e investigaciones de la clínica y las autoridades regulatorias podrán acceder a la información suministrada. Estoy de acuerdo con la recopilación, procesamiento, reporte y transferencia de los datos suministrados. Estos datos sólo podrán ser utilizados para esta investigación y acepto participar en el estudio descrito anteriormente.

_____	_____	_____
Nombre completo participante	No CC	Firma
Fecha y hora de firma de consentimiento:	Día Mes 2020 Hora _____	
Dirección:	_____	

_____	_____	_____
Nombre completo representante legal	No CC	Firma
Fecha y hora de firma de consentimiento:	Día Mes 2020 Hora _____	
Dirección:	_____	

_____	_____	_____
Investigador que diligencia consentimiento	No CC	Firma
Fecha y hora de firma de consentimiento:	Día Mes 2020 Hora _____	
Fundación clínica Shaio. Dirección Diagonal 115 A # 70c-75, Bogotá, Colombia.		

Mauricio Abelló 79.317.506 _____
Investigador principal No CC Firma
Fecha y hora de firma de consentimiento: Día Mes 2020 Hora _____
Fundación clínica Shaio. Dirección Diagonal 115 A # 70c-75, Bogotá, Colombia.

Nombre Testigo 1 No CC Firma
Fecha y hora de firma de consentimiento: Día Mes 2020 Hora _____
Parentesco _____
Dirección: _____

Nombre Testigo 2 No CC Firma
Fecha y hora de firma de consentimiento: Día Mes 2020 Hora _____
Parentesco: _____
Dirección: _____

Anexo 2: Instrumento de recolección de información

fecha (dd/mm/aaaa): ____/____/____

Identificación

Nombre (iniciales) : _____ Ingreso: _____

Institución donde se realiza procedimiento: _____

Valoración pre-operatoria

Edad (años): ____ Sexo: Masculino ____ Femenino ____ Peso (kg): ____ Talla (cm): ____

Clasificación ASA: I ____ II ____ III ____ IV ____ V ____ EUROSCORE II(%): ____

Hemoglobina (g/dL): ____ Hematocrito (%): ____ Conteo plaquetas: ____

INR: ____ PTT (segundos): ____

Creatinina (mg/dL): ____

Antiagregación (selección múltiple): Acido acetilsalicílico ____ Clopidogrel ____

Anticoagulación (selección múltiple): Warfarina ____ Nuevos anticoagulantes orales ____

Heparinas ____

Intra-operatorio

Fecha procedimiento (dd/mm/aaaa): ____/____/____

Procedencia: Ambulatorio ____ UCI ____ Urgencias ____ Hospitalización ____

Urgencia: Electivo ____ Urgente ____ Emergencia ____

Diagnostico quirúrgico: Enfermedad de 1 vaso ____ Enfermedad de 2 vasos ____

(selección múltiple) Enfermedad de 3 vasos ____ Enfermedad de tronco ____

Estenosis mitral ____ Estenosis aortica ____

Estenosis tricuspidea ____ Estenosis pulmonar ____

Insuficiencia mitral ____ Insuficiencia aortica ____

Insuficiencia tricuspidea ____ Insuficiencia pulmonar ____

CIA ____ CIV ____

Disección aortica ____ Hipertensión Pulmonar ____

Cirugía cardiaca abierta previa: Si ____ No ____

Intervención realizada: Revascularización miocárdica ____ Reparación o cambio de válvula ____

(selección múltiple) Reemplazo de parte de aorta ____ Reparación defecto estructural ____

Endarterectomia pulmonar ____ Procedimiento de maze ____

Resección de tumor cardiaco ____

Cirugía mínimamente invasiva: Si____ No____
 Acido tranexamico Si____ No____ Bolo (mg) _____ Infusión:_____mg/kg/h
 Heparina en purga CEC (UI):_____ Dosis carga heparina (UI):_____ Hora dosis:_____:_____
 Dosis refuerzo total (UI): _____
 Heparina residual por simulación (UI):_____ Hora calculo: _____:_____
 Dosis protamina 1:1 (mg):_____ Dosis protamina por modelo (mg):_____
 Dosis protamina adicional (mg):_____ Código de aleatorización: _____
 Se levanta el ciego: Si____ No____
 ACT de base (segundos): _____ ACT luego heparina (segundos): _____
 ACT máximo (segundos): _____ ACT mínimo (segundos): _____
 ACT posterior protamina (segundos): _____
 ACT posterior dosis adicional protamina (segundos):_____
 Tromboelastograma: R:_____ K_____ Alfa_____ MA_____ LY30_____
 Duración cirugía (minutos): _____ Duración CEC (minutos):_____
 Duración Clamp aórtico (minutos):_____
 Salvador de células: Si____ No____
 Volumen autotransfusión (ml):_____
 Nro unidades glóbulos rojos: _____ Nro unidades plasma: _____
 Nro unidades crioprecipitado:_____
 Uso de complejos protrombinicos: Si____ No____
 Dosis de concentrado de fibrinógeno (mg):_____
 Reacción adversa a protamina: Ninguna____
 (selección múltiple) Hipotensión que requiere intervención _____
 Hipertensión pulmonar _____
 Anafilaxia _____
 Tórax abierto? Si____ No____
 Sd bajo gasto? Si____ No____
 Sd vaso plegico? Si____ No____
 Muerte intraoperatoria: Si____ No____
****Si el paciente fallece antes de administrar la dosis de protamina se excluye del estudio****

UCI (primeras 24 horas)

Sangrado post-operatorio en tubo mediastinal (ml):_____
 Anticoagulación residual: Si____ No____
 Uso protamina: Si____ No____
 Hemoglobina mas baja (gr/dL): _____ Hematocrito mas bajo (%):_____

Conteo plaquetario mas bajo: _____

INR ingreso UCI: _____ PTT ingreso UCI: _____

Nro unidades glóbulos rojos: _____ Nro unidades plasma: _____

Nro unidades crioprecipitado: _____

Uso de complejos protrombinicos: Si _____ No _____

Dosis de concentrado de fibrinógeno (mg): _____

Taponamiento cardiaco: Si _____ No _____

Sangrado masivo Si _____ No _____

Necesidad de re intervención: Si _____ No _____

Causa de re intervención

Taponamiento cardiaco _____

Sangrado por causa mecánica _____

Sangrado por coagulopatía _____

Causa mecánica no relacionada con sangrado _____

Otro _____

Sd bajo gasto? Si _____ No _____

Sd vaso plegico? Si _____ No _____

Infarto post-operatorio: Si _____ No _____

Muerte Si _____ No _____