COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS PARA DOSIFICAR PROTAMINA LUEGO DE ANTICOAGULACIÓN EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR: HEPARINA TOTAL ADMINISTRADA FRENTE HEPARINA RESIDUAL DETERMINADA POR UN MODELO FARMACOCINÉTICO, ENSAYO CLÍNICO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO,

Autores:
Víctor Daniel Meneses Sepúlveda
David Eduardo Ramírez
Juan José Velásquez

Autores asociados:
Mauricio Abello
David Barrero
Myriam Hincapié
Javier Osorio
Tonny Sarquis

Asesor metodológico
Mario Eduardo Mendoza
Sandra Isasa

Universidad el Bosque
Facultad de Medicina
Especialización en Anestesia cardiovascular y torácica
Bogotá D.C

2022

COMPARACIÓN DE DOS ESTRATEGIAS PARA DOSIFICAR PROTAMINA LUEGO DE ANTICOAGULACIÓN EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR: HEPARINA TOTAL ADMINISTRADA FRENTE HEPARINA RESIDUAL DETERMINADA POR UN MODELO FARMACOCINÉTICO, ENSAYO CLÍNICO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO,

Fundación Clínica Shaio
Departamento anestesiología

Investigación posgrado médico

Investigadores principales:
Víctor Daniel Meneses Sepúlveda
David Eduardo Ramírez
Juan José Velásquez

Asesor metodológico
Mario Eduardo Mendoza
Sandra Isasa

Universidad el Bosque
Facultad de Medicina
Especialización en Anestesia cardiovascular y torácica
Bogotá D.C
2022

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 este efecto es revertido con protamina para disminuir el sangrado por la coagulopatía inducida por la heparina residual, la cual puede durar más 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 farmacocinéticos de heparina y por lo tanto a partir de estos modelos se puede estimar una dosis más aproximada a la cantidad necesaria para revertir el efecto de la heparina evitando un exceso de protamina. En este estudio se compara una estrategia de dosificación de protamina basada en la heparina residual determinado por un modelo farmacocinético de heparina versus la heparina total administrada, comparando el sangrado y uso de hemocomponentes en el postoperatorio.

Palabras clave: heparina, protamina, dosis , circulación extracorpórea, cirugía cardiaca

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, cardiac surgery

Tabla de contenido

1. Introducción 9
2. Planteamiento del problema 11
Pregunta de investigación: 12
3. Justificación 13
4. Marco Teórico 15
4.1 Heparina 15
4.2 Protamina 16
Efectos adversos asociados a protamina 17
4.2.1Estrategias para dosificar la protamina 18
4.3 Modelos farmacocinéticos compartimentales para heparina 19
5. Objetivos 21
5.1 Objetivo general 21
5.2 Objetivos específicos 21
6. Hipótesis 23
7. Metodología 24
7.1 Tipo de estudio 24
7.2 Criterios de selección 24
7.3 Diseño experimental 25
7.4 Descripción de la intervención 26
7.5 Simulación farmacocinética 28
7.6 Aleatorización 29
7.7 Cegamiento 29
7.8 Instrumento para recolección de datos y métodos 30
7.9 Tamaño de muestra 30
7.10Análisis estadístico 31
Consideraciones éticas 32
8. Resultados 48
9. Discusión 54
11. Referencias 57
12. Anexos. 60
Anexo 1: Consentimiento informado 60
Anexo 2: Instrumento de recolección de información 64

Lista de tablas y Figuras

Tabla 1 ***Modelo farmacocinético de Delavenne para heparina*** **20**
Tabla 2 ***Cronograma actividades*** **46**
Tabla 3. ***Características demográficas de los pacientes*** **49**
Tabla 4. ***Desenlaces clínicos*** **51**
Tabla 5. ***Asociación en desenlaces clínicos*** ***52***
Figura 1. ***Diagrama de flujo inclusión de pacientes*** **48**

1. Introducción

Los procedimientos quirúrgicos realizados bajo circulación extracorpórea (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 más usado con este fin, Requiriendo dosis altas (300-400 UI/kg) previo al ingreso a circulación a CEC, Buscando un objetivo de tiempo activado de coagulación (ACT, por sus siglas en inglés) superior a 480 segundos,(3) . 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 postoperatorio. (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 está ampliamente disponible y es costosa. Un método alternativo y asequible para estimar la dosis protamina se basa en el uso de modelos farmacocinéticos de heparina, los cuales predicen la cantidad de heparina residual (10-13) y su uso está recomendado en las guías de práctica para bypass cardiopulmonar.(14) Por lo cual se implementó 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), ejecutamos un ensayo clínico aleatorizado triple ciego enmascarado de un solo centro para determinar si la dosificación de protamina ajustada a la heparina residual por la aplicación móvil, reduce el sangrado y el uso de hemoderivados hasta las 24 horas posoperatorias de cirugía cardiaca .

2. Planteamiento del 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 dosis 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 más precisa para tiempos cortos de CEC y una relación entre 0.5 a 0.8:1 con tiempos más largos de CEC.

Dentro de las estrategias individualizadas se encuentra el uso de algoritmos de acuerdo al ACT, pero existe evidencia 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 postoperatorio 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 farmacocinéticos de heparina, los cuales predicen su distribución y el metabolismo en el tiempo con el uso de algoritmos informáticos de simulación ajustados a datos antropométricos (10-13), y de esta forma estimar la cantidad

residual de heparina de una manera simple, rápida y sin necesidad de pruebas adicionales. Esta estrategia es recomendada en las guías para el manejo de bypass cardiopulmonar publicadas en 2019 con una calidad baja de evidencia en su recomendación (14).

Pregunta de investigación:

¿una dosificación menor de protamina para la reversión de heparina administrada, en pacientes llevados a cirugía cardiaca y bajo CEC guiada por un modelo farmacocinético compartimental disminuye el sangrado y la transfusión de hemoderivados?

3. 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 postoperatorio, 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 postoperatorio 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 postoperatorio 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, aun cuando esta práctica supone que la heparina no fue metabolizada durante la CEC y por lo tanto la cantidad total de heparina no varió 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 sus 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 publicó un nuevo modelo farmacocinético para la heparina,(11) el cual presenta fortalezas metodológicas frente a los modelos desarrollados previamente al usar reactivos más 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 más exacta de la protamina y así evitar los efectos adversos asociados a una dosis subterapéutica o excesiva de protamina, disminuyendo el sangrado postoperatorio 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 cardiotorácica y la sociedad europea de anestesia cardiovascular.(14)

4. Marco Teórico

4.1 Heparina

La heparina no fraccionada es un glicosaminoglicano extraído de la mucosa porcina intestinal con una secuencia de Penta sacáridos 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 es 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 más 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 postoperatoria 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 está entre 90 y 140 segundos, con valores terapéuticos objetivo durante CEC mayores a 480 segundos. (1, 3, 4)

4.2 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 aniónicos 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 coágulo. 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 aumentó en los tiempos de ACT y el R (tiempo de inicio del coágulo) en TEG. (27, 28)
- Coágulo 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 administró exceso de protamina, observándose más 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)

4.2.1Estrategias 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 cardiaca 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 disponible 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 si 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 media que es metabolizada y se administran dosis adicionales, por lo tanto una aproximación más exacta seria 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)

4.3 Modelos farmacocinéticos compartimentales para heparina

Recientemente se han descritos varios modelos farmacocinéticos 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 farmacocinéticos compartimentales ofrecen una aproximación sencilla para simular el comportamiento de distintos medicamentos, y son usados frecuente en la práctica 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 inglés 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 más compartimentos con distintos volúmenes, entre los cuales se equilibra el medicamento modelado y se describe su eliminación, estos modelos son una simplificación de los procesos biológicos, pero permiten

describir la cinética de los medicamentos de una manera precisa. Los modelos farmacocinéticos 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 último 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 parámetros cinéticos de este modelo se indican en la tabla 1.

Tabla 1. ***Parámetros del modelo farmacocinético de Delavenne para heparina***

Parámetro	
Volumen central (litros)	3.1 x (peso / 70)
Volumen periférico (litros)	2.3
Depuración central (litros/hora)	$0.841 \times (\text{peso} / 70)^{0.767}$
Depuración periférica (litros/hora)	4.67

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

- Comparar el sangrado postoperatorio en las primeras 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.

5.2 Objetivos específicos

- Describir 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 la transfusión de hemoderivados postoperatorios en las primeras 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.
- Evaluar la capacidad para producir reversión de la anticoagulación del modelo farmacocinético basado en heparina residual frente a la dosificación basada en heparina total administrada.
- Determinar las complicaciones inmediatas tras la administración de protamina para lar reversión de la anticoagulación a la salida de la CEC

- Identificar en el postoperatorio las alteraciones de los resultados de laboratorio enfocados en la función de la coagulación para ambos grupos del estudio

6. 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.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado triple ciego, enmascarado, de grupos paralelos con asignación aleatoria por bloques estratificados. Asignación aleatoria de la intervención administración de protamina basado en la estimación de heparina residual por un modelo farmacocinético versus administración de protamina basado en la dosis de heparina total administrada. El estudio se configura como triple ciego en el sentido que los participantes desconocen 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, para quien analiza la información se usó método de enmascaramiento simple

7.2 Criterios de selección

7.2.1 ***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 acido 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 ultimo mes
- Paciente con IMC entre 18 - 41 kg/cm^2
- No embarazadas

7.2.2 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.

7.3 Diseño experimental

7.3.1Grupo: dosificación de 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 total administrada

7.3.2Grupo: 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

7.4 Descripción de la intervención

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

- Inducción anestesia general y monitoria a criterio del anestesiólogo
- Infusión de ácido tranexámico de acuerdo a la tasa de filtración glomerular calculada

TFG (ml/min/1.73 m^2)	**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 ácido tranexámico 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 farmacocinético de heparina en todos los pacientes con la aplicación i TIVA 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 administra 5000 UI heparina
- El Perfusionista calculará la dosis de la protamina de acuerdo a la dosis de heparina total administrada así:
    - 1 mg de protamina por cada 100 UI de Heparina total administrada
- El Perfusionista calculará 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 cálculo de las dosis, el Perfusionista indicará 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 tomará 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 anestesiólogo considera relevante esta información.
- Si el ACT control es mayor 10% ACT de base, se realizará tromboelastografía sin heparinasa:
    - Si el tromboelastograma presenta el tiempo R prolongado se administrarán 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 médico y condición clínica en salas de cirugía o unidad de cuidado intensivo
- El manejo en cuidado intensivo se realizará a criterio del grupo de cuidado intensivo, no se informará la cantidad de protamina administrada ni el grupo al cual fue asignado el paciente.
- Se registrarán los datos de desenlace por un periodo de 24 horas desde el ingreso del paciente a la unidad de cuidado intensivo.

7.5 Simulación farmacocinética

Previamente uno de los autores desarrolló una aplicación móvil de simulación

farmacocinética, llamada iTIVA, la cual ya ha sido validada frente a otras aplicaciones referentes. En esta aplicación se incluyó el modelo de Delavenne usando los parámetros descritos en el marco teórico, adicionalmente se modificó 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.

7.6 Aleatorización

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 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 $IICC, ICIC, ICCI, CICI, CCII$ e . 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.

7.7 Cegamiento

- El anestesiólogo a cargo del caso no conoce la asignación.
- El grupo de cuidado postoperatorio en UCI no conoció la asignación del grupo ni

dosis de protamina.

- La recolección de datos estuvo a cargo de un auxiliar de investigación sin injerencia en ninguna fase de ejecución del estudio
- El análisis estadístico se realizó paralelamente por dos epidemiólogos expertos uno de ellos sin afiliación contractual a la clínica, los datos discordantes fueron recalculados sin encontrar diferencias en los dos análisis.

7.8 Instrumento para recolección de datos y métodos

Formulario físico sin codificación, se realiza diligenciamiento inmediato durante la cirugía y en el seguimiento posoperatorio en la unidad de cuidado intensivo hasta las 24 horas posoperatorias, posterior diligenciamiento de datos en REDcap (software institucional de datos clínicos).

7.9 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 $\subset$, un error tipo II o $\beta = 0.2$ (y por ende, una potencia estadística de 0.8) y $\sqrt{\frac{n_I}{n_C}}$, 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 postoperatorio esperado en promedio en cirugía cardiovascular en las primeras 24 horas es aproximadamente 700 ml ()(6, 8, 9) esperando una reducción de 100 ml en el sangrado postoperatorio (Δ_μ) en el grupo de dosis de protamina guiado por un modelo

farmacocinetico.

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 $ICCI$ (en caso de desconocerse los valores de μ_C y μ_I pero se asume un valor $[illegible]$ de diferencias clínicamente relevante), la cual se describe a continuación:

$$n = \frac{4\sigma^2 \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}\right)^2}{}$$

Con n 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%.

7.10Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables cualitativas fueron descritas por medio de frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentan como promedio y desviación estándar si la distribución de los datos fue normal y, como mediana y rango intercuartílico (Q1 – Q3) en caso contrario. La normalidad fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk, considerándose un valor p inferior a 0.05 como estadísticamente significativo para la no normalidad.

Se realizó la comparación de las características demográficas y clínicas entre el grupo de intervención y control. Para las variables cualitativas se empleó la prueba chi-cuadrado si las frecuencias esperadas en la tabla de contingencia eran superiores a cinco y, la prueba exacta de Fisher en caso contrario. Para las variables cuantitativas, dado que la intervención y el control son grupos independientes, se empleó la prueba t para comparación de medias cuando

la distribución de la variable era normal y, la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando la distribución de los datos no se ajustaba a una normal. En todos los casos se consideró un valor p inferior a 0.05 como estadísticamente significativo, lo que representa una diferencia entre los grupos analizados.

Adicionalmente, para los desenlaces clínicos de interés, se calculó el riesgo relativo (RR) como medida de asociación por tratarse de un estudio experimental prospectivo, esto con el fin de determinar la magnitud de la asociación entre estas variables y el tratamiento recibido por el paciente. Los intervalos de confianza para las medidas de asociación RR fueron calculados y reportados con una confianza del 95%, se ajustaron los valores de p por el número de variables de desenlace que afectan la medición

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 informó ampliamente los pros y contras así como posibles riesgos y complicaciones, 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 colombiana[1].

Una vez incluido un paciente en el estudio se le informará 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, los consentimientos informados de los pacientes incluidos en el estudio reposan bajo cadena de custodia en el servicio de Anestesia del la Clínica Fundación Shaio.

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

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

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 postoperatorio. La estrategia que se desea evaluar, cálculo de la dosis de protamina basado en un modelo computacional o matemático, está 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

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 lograr una hemostasia óptima a criterio del anestesiólogo cardiovascular según las guías de práctica clínica actual.(14)

Consideraciones del Proyecto de investigación

El protocolo de investigación fue aprobado por parte de los comités de investigación y ética de la Fundación clínica Shaio, luego de su aprobación se registró en la base de datos ClinicalTrials.gov, y se adquirió una póliza de responsabilidad civil previo al inicio del estudio la cual abarcó en tiempo hasta la finalización del seguimiento clínico.

Tabla 2. ***Operacionalización de variables de estudio***

Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Medida Resumen
Identificación				
Nombre (Iniciales)	Primera letra de nombre y apellido	**Nominal**	**NA**	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 (%)
IMC	Cálculo de Índice de masas corporal	**Cualitativa ordinal**	Numero	Promedio± DE
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	Proporción (%)

			amenaza persistentemente la vida	
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 múltiple	Nominal	0= Acido acetil-salicílico 1= Clopidogrel	Proporción (%)
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= Reparo o cambio de válvula 2= Remplazo de parte de la aorta 3= Reparación de defecto estructural 4= Endarterectomía pulmonar 5= Procedimiento de MAZE 6= Resección de tumor cardiaco	Proporción (%)
Técnica mínimamente invasiva	Se uso en la cirugía una técnica mínimamente invasiva	Cualitativa nominal	0= Si 1= No	Proporción (%)
Ácido tranexámico	Si no se usó -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 administró la dosis	Cuantitativa continua	HH:mm	N/A

	inicial de heparina			
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 calculó 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	Cuantitativa	Números enteros	Promedio±

	máximo alcanzado durante CEC	discreta		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 si este fue usado. 1 unidad plasma = 200ml	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± 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 vasoplégico	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 militros 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 más 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 más 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 más 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 usado. 1 unidad plasma = 200ml	Cuantitativa discreta	Números enteros	Promedio± 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 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	Diagnóstico 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 postoperatorio	Presenta infarto durante el manejo en UCI	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 vasoplégico	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 trascurrió 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 (%)

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				
Análisis datos										x	X	
Escritura del producto											X	X
Cierre del estudio									X			
Informe anual a comité de ética												X

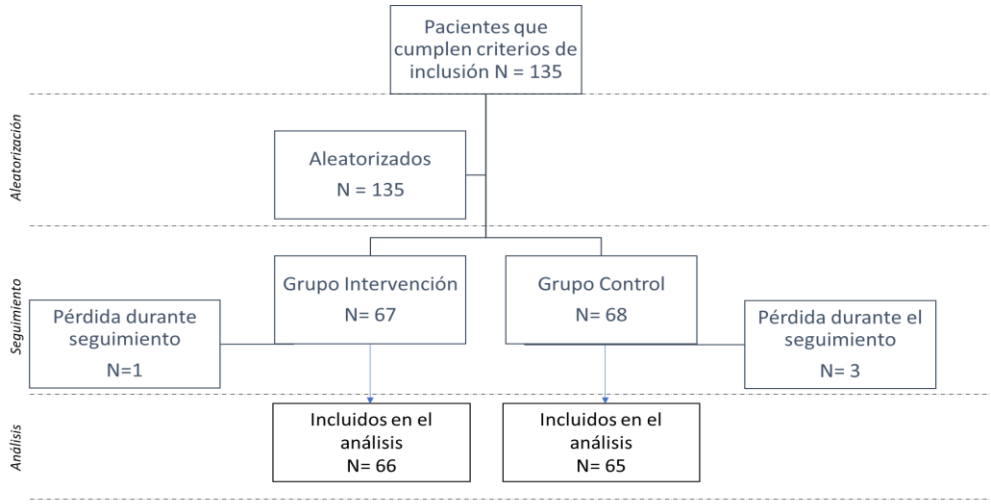
Presupuesto

Ítem	**Total**
Honorarios investigadores principales 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

8. Resultados

Desde febrero de 2021 hasta diciembre de 2022 se incluyeron 135 pacientes sometidos a cirugía cardiaca con requerimiento de CEC que cumplieron con los criterios de selección, 67 pacientes fueron asignados al grupo de intervención y 68 pacientes al grupo control, 1 paciente del grupo de intervención falleció durante el procedimiento quirúrgico por lesión vascular irreparable, 3 pacientes del grupo control no completaron el seguimiento por datos ilegibles en los instrumentos de recolección el diagrama de flujo de selección, aleatorización, seguimiento y análisis de los pacientes se resume en la **figura 1**.

Figura 1. ***Diagrama de flujo de inclusión de pacientes***



La proporción de sujetos asignados a cada grupo se mantuvo; La mayor proporción de pacientes fue del sexo masculino, con una mediana de edad 63 años (60-74), la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologisth Physical Status) más frecuente fue la II y el puntaje de riesgo EUROESCORE II fue 2 (RIC 1.3-3.3), No hubo diferencias con relevancia estadística en los paraclínicos prequirúrgicos entre los grupos, la media del nivel de

hemoglobina fue 15 gr/dl (+-1.4) para grupo de intervención y 15 gr/dl(+-1.6) para el grupo control, de la misma forma conteo plaquetario y el porcentaje de hematocrito no tuvieron diferencias entre los dos grupos. la comorbilidad mas frecuente fue la HTA (68%), seguida de Diabetes tipo II (33%) no hubo diferencias para éstas ni las otras comorbilidades entre los dos grupos del estudio, la cirugía más frecuente fue la revascularización miocárdica (33%) en segundo lugar el cambio o reparo valvular aórtico (24%) y en tercer lugar el reparo o cambio valvular mitral (14%) no encontramos diferencias estadísticamente significativas para el tipo de cirugía realizada entre los dos grupos.

La proporción de pacientes que recibían aspirina (58.2%) fue mayor para el grupo de intervención, ningún paciente que recibió clopidogrel fue llevado a cirugía sin completar el tiempo de depuración para el medicamento, bajo este precepto no hubo una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de intervención frente al control que venía tomando el medicamento tabla 2.

Tabla 3. ***Características demográficas de los pacientes***

Variable	Grupo control (n=65) n (%)	Grupo intervención (n=67) n (%)	Valor P
Sexo			
Masculino	49 (75.4)		*0.92*
Clasificación ASA			
II	15 (23.1)	5 (7.5)	
III	47 (72.3)	59 (88.1)	*0,05*
IV	3 (4.6)	3 (4.5)	
Edad (años)			
Mediana (RIC)	66 (60 - 73)	60 (60 - 74)	*0.96*
Índice de masa corporal (kg/m²)			
Mediana (RIC)	25.1 (22.5 - 27.2)	24.6 (21.9 - 26.6)	*0.23*
Euro Score II			
Mediana (RIC)	2 (1.3 - 3.2)	2 (1.3 - 3.3)	*0.93*

Hemoglobina (mg/dl)			
Media (DE)	15.0 (1.4)	15.0 (1.6)	*0.90*
Hematocrito (%)			
Mediana (RIC)	45.3 (43.0 - 48.6)	45.0 (41.7 - 48.0)	0.53
Niveles de plaquetas (/mm3)			
Mediana (RIC)	218,000 (189,000 - 248,000)	217,000 (179,000 - 252,000)	*0.72*
INR			
Mediana (RIC)	1.04 (1.00 - 1.09)	1.05 (1.00 - 1.09)	0.57
Comorbilidades			
HTA	47 (72.3)	43 (64.2)	*0.32*
Diabetes	22 (33.9)	22 (32.8)	*0.90*
Dislipidemia	25 (38.5)	28 (41.8)	*0.70*
EPOC	9 (13.9)	7 (10.5)	*0.55*
Asma	0 (0.0)	2 (3.0)	*0,50*
ECV	2 (3.1)	3 (4.5)	*1,00*
FA	7 (10.8)	5 (7.5)	*0.51*
ERC	5 (7.7)	9 (13.4)	*0.28*
Tipo de cirugía			
Revascularización miocárdica	31 (47.7)	36 (53.7)	*0.49*
Cambio o reparo valvular aórtico	26 (40.0)	22 (32.8)	*0.39*
Cambio o reparo valvular mitral	13 (20.0)	16 (23.9)	*0.59*
Reemplazo de parte de la aorta	5 (7.7)	4 (6.0)	*0,74*
Cambio o reparo valvular tricuspídeo	2 (3.1)	6 (9.0)	*0,27*
Cirugía de MAZE	0 (0.0)	1 (1.5)	*1,00*
Antiagregantes			
Aspirina	27 (41.5)	39 (58.2)	*0.06*
Clopidogrel	5 (7.7)	13 (19.4)	*0,05*

- ASA: American Society of Anesthesiologisth Physical Status; RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV: evento cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica

La mediana de sangrado postoperatorio mediastinal/tubo-Pleural para el grupo de intervención y control fue 350 (RIQ 220-620) Y 330 (RIQ 220-450) respectivamente, la media de unidades de Glóbulos rojos transfundidos en el grupo de dosificación de protamina por aplicación fue 11 Und (+-16.4) y para el grupo de dosificación de protamina 1:1 fue 10

Und (+- 15.4), ninguno de los dos mostró diferencias estadísticas relevantes. La incidencia más frecuente de reacciones adversas medicamentosas Tras la administración de protamina, fue de hipotensión (4.6 %) seguida de hipertensión pulmonar (4.6%) y vasoplejía (2.9%) todas ellas fueron fácilmente reversibles, no hubo una medida de asociación significativa para la incidencia de reacciones adversas tras la administración de protamina como Hipotensión (RR 4.85(IC95 0.58-40.4)), hipertensión pulmonar (RR 3.8 (IC95 0.45-33.8)) o vasoplejía (RR 2.95 (IC95 0.32-27.67)). Encontramos un requerimiento similar para la transfusión de hemoderivados en el intraoperatorio y el cuidado postoperatorio, para el intraoperatorio el hemoderivado mas frecuentemente transfundido fue el plasma Und (17%) y en segundo lugar los GRE Und (15%) para el cuidado postoperatorio el hemoderivado más frecuentemente transfundido fue los GRE Und (15.5%), Las pruebas de laboratorio medidas en las primeras 24 horas del pop mostraron que la mediana de Hemoglobina mas baja fue de 10.6 (RIC 9-6-12) el Hematocrito mas bajo fue 32.6 ((RIC 28.8- 35) y la media de conteo plaquetario mas bajo fue 145.797 plaquetas/microlitro (+- 48.352) **tabla 3 y tabla 4.**

Tabla 4. ***Desenlaces clínicos***

Variable	Grupo Intervención (n=66) n (%)	Grupo control (n=65) n (%)	Valor P
Sangrado POP (ml) - primeras 24 horas			
Mediana (RIC)	350 (220 - 620)	330 (220 - 450)	0.36
Reversión anticoagulación	67 (100.0)	64 (98.5)	0,49
Reacciones adversas administración protamina			
Anafilaxia	0 (0.0)	0 (0.0)	-
HTP	4 (6.0)	1 (1.5)	0,37
Hipotensión	5 (7.5)	1 (1.5)	0,21
Vasoplejía	3 (4.6)	1 (1.5)	0,62
Transfusión Hemoderivados Intraoperatorio			
GRE (U)	11 (16.4)	10 (15.4)	0.87
Plasma (U)	13 (19.4)	10 (15.4)	0.54
Crioprecipitados (U)	6 (9.0)	9 (13.9)	0.38
Plaquetas (U)	4 (6.0)	4 (6.2)	1,00

Cualquier hemoderivado (U)	22 (32.8)	20 (30.8)	0.80
Complicaciones primeras 24 h POP			
Bajo gasto cardiaco postcardiotomía	5 (7.5)	2 (3.1)	0,44
Vasoplejía	1 (1.5)	4 (6.2)	0,21
Taponamiento cardiaco	1 (1.5)	0 (0.0)	0.32
Transfusión hemoderivados 24 H POP			
GRE (U)	11 (16.4)	10 (15.4)	0.87
Plasma (U)	2 (3.0)	2 (3.1)	1,00
Crioprecipitados (U)	6 (9.1)	5 (7.7)	0,77
Plaquetas (U)	5 (7.5)	5 (7.7)	1,00
Cualquier hemoderivado (U)	26 (39.4)	22 (33.8)	0,56
Paraclínicos 24 H POP			
Hemoglobina más baja (mg/dl)	10.6 (9.6 - 11.8)	11.2 (10.2 - 12.0)	0.16
Hto más baja (%)	31.3 (28.8 - 35.0)	33.0 (30.0 - 36.0)	0.14
Conteo plaquetario más bajo (plaquetas/microlitro)	147,797 (48383,4)	145,584 (48362,2)	0.79

POP: postoperatorio; RIC: rango intercuartílico; HTP: hipertensión pulmonar; GRE: glóbulos rojos empaquetados; HTO: hematocrito; U: unidades

Tabla 5. Asociación en desenlaces clínicos

Variable	RR (IC 95%)	Valor P
Reacciones adversas administración protamina		
HTP	3.88 (0.45 - 33.80)	0,18
Hipotensión	4.85 (0.58 - 40.40)	0,10
Vasoplejía	2.95 (0.32 - 27.67)	0,32
Transfusión Hemoderivados Intraoperatorio		
GRE	1.07 (0.49 - 2.34)	0,87
Plasma	1.26 (0.60 - 2.67)	0,54
Crioprecipitados	0.65 (0.24 - 1.71)	0,38
Plaquetas	0.97 (0.25 - 3.72)	0,97
Cualquier hemoderivado	1.07 (0.65 - 1.76)	0,80
Complicaciones primeras 24 h POP		
Bajo gasto cardiaco postcardiotomía	2.42 (0.49 - 12.1)	0,26
Vasoplejía	0.24 (0.03 - 2.11)	0,16
Transfusión hemoderivados 24 H POP		
GRE	1.07 (0.49 - 2.34)	0,87
Plasma	1.45 (0.25 - 8.43)	0,67

Crioprecipitados	1.18 (0.38 - 3.68)	0,77
Plaquetas	1.16 (0.37 - 3.63)	0,79
Cualquier hemoderivado	1.14 (0.73 - 1.77)	0,56

- POP: postoperatorio; RIC: rango intercuartílico; HTP: hipertensión pulmonar; GRE: glóbulos rojos empaquetados; HTO: hematocrito

9. Discusión

Realizamos un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, enmascarado de 1 centro, las proporciones de asignación a cada grupo se mantuvieron a lo largo del seguimiento, las características sociodemográficas, así como las intervenciones quirúrgicas realizadas fueron homogéneas para los grupos, el grupo de intervención denotó una dosificación ajustada por el resultado de la simulación de concentración residual de heparina, realizada por una aplicación digital, y basada en modelo farmacocinético compartimental, esto resultó en una media de 0.75 mg de protamina por cada /100UI de heparina administrada, ésta dosis es cercana a la dosis etiquetada como "baja" por algunos autores como método de comparación de estudios de intervención y como resultado de una dosificación menor (37, 38, 39), Hasta el momento algunas guías de práctica clínica siguen recomendando dosis inferiores a la relación 1:1 de protamina: heparina con un nivel de evidencia bajo (IIB), sin tener en cuenta para su recomendación ensayos clínicos aleatorizados con rigor metodológico, el diseño de este estudio permitió descartar diferencias estadísticas importantes para los dos grupos en cuanto variables demográficas como edad, sexo, IMC, comorbilidades, y tipo de cirugía (40). Miles, L. F. y Cols, describieron que a diferentes rangos de dosificaciones de protamina: heparina no hubo diferencia en cuanto a la efectividad de reversión, de forma consistente la totalidad de los pacientes de nuestro estudio asignados al grupo de intervención tuvieron una reversión completa de la anticoagulación (38).

Algunos estudios han demostrado una disminución del sangrado y/o transfusión de hemoderivados al usar una dosificación de protamina:heparina menor 1:1 (37, 41), en

contraste, no encontramos diferencias con relevancia estadística para el volumen de sangrado y la transfusión de hemoderivados en el intraoperatorio o en el seguimiento en las primeras 24 horas posoperatorias, Shore-Lesserson, L. y Cols, llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado para diferentes dosis de protamina y heparina según mediciones in vitro, al igual que nosotros, no encontraron diferencias en los volúmenes de sangrado ni transfusiones, y no reportaron diferencias en reversión cuando dosificaron la protamina en una relación menor a 1:1.(43), Miles L. F y Cols idearon un ensayo clínico que usa el modelo farmacocinético PRODOSE, dicho modelo integra dos modelos farmacocinéticos previos de uno y dos compartimientos calculando la heparina residual sobre el tiempo, al igual que nuestro estudio demostraron un requerimiento menor de dosis de protamina y ningún diferencia en el sangrado o la transfusión, encontramos relevante puntualizar que la dosis de protamina:heparina con una relación 1:1 es excesiva , consistentemente la dosis calculada a partir de un modelo farmacocinético según la concentración residual de heparina es significativamente menor (38).

La frecuencia de efectos adversos de protamina en nuestra población fue de 11% que es similar a los rangos reportados en la literatura del 0.06% al 10.6% (5), la hipotensión arterial que requiere intervención también fue la más frecuente en nuestro estudio (4.4%), la hipertensión pulmonar se presenta de forma variable, es infrecuente y en una proporción baja progresa a falla ventricular derecha, encontramos frecuencia de presentación de HTP de 2.9% que no llevo a falla ventricular derecha o muerte del paciente (5). La proporción de pacientes con vasoplejía, anafilaxis, trombocitopenia fue baja en nuestro estudio, al igual que la reportada globalmente, que las sitúa en menos del 1%. (5, 42,43).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio reconocemos que el número de muestra pudo ser bajo para lograr estimar una variable de asociación con relevancia clínica para los eventos adversos relacionados a la administración protamina, hasta la fecha no hay estudios de intervención o estudios secundarios que relacionen la dosis administrada de protamina o la velocidad de infusión como variables independientes para efectos adversos medicamentosos, pensamos que es una oportunidad de estudio para futuros ensayos clínicos aleatorizados (44).

10. Conclusión

En cirugía cardiaca que requiera CEC, el uso de una aplicación digital para ajustar la dosis de protamina según la heparina residual calculada a partir de un modelo farmacocinético compartimental, redujo la dosis administrada frente a una proporción fija 1:1, no se encontraron diferencias en cuanto a efectos adversos, transfusión de hemoderivados o sangrado en el seguimiento de los pacientes en las primeras 24 horas del posoperatorio.

11. 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. Jobes 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, Matousovic 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, Wrobleski 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.

37. 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.
38. Miles LF, Burt C, Arrowsmith J, McKie MA, Villar SS, Govender P, et al. Optimal protamine dosing after cardiopulmonary bypass: The PRODOSE adaptive randomised controlled trial. PLoS Med. 2021;18(6):e1003658.
39. Kjellberg G, Holm M, Fux T, Lindvall G, van der Linden J. Calculation Algorithm Reduces Protamine Doses Without Increasing Blood Loss or the Transfusion Rate in Cardiac Surgery: Results of a Randomized Controlled Trial. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(4):985-92.
40. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, Song HK, Clough ER; Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion; Shore-Lesserson LJ, Goodnough LT, Mazer CD, Shander A, Stafford-Smith M, Waters J; International Consortium for Evidence Based Perfusion; Baker RA, Dickinson TA, FitzGerald DJ, Likosky DS, Shann KG. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg. 2011 Mar;91(3):944-82. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078. PMID: 21353044.
41. Guo Y, Tang J, Du L, Liu J, Liu RC, Liu X. Protamine dosage based on two titrations reduces blood loss after valve replacement surgery: a prospective, double-blinded, randomized study. Can J Cardiol. 2012;28(5):547-52.
42. Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M. Heparin and protamine titration do not improve haemostasis in cardiac surgical patients. Can J Anaesth. 1998;45(1):10-8.
43. 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.
44. Vandenheuvel M, Vandewiele K, De Somer F, Wouters PF. Protamine dosing in cardiac surgery. Perfusion. 2023 Jan 25:2676591231154116. doi: 10.1177/02676591231154116. Epub ahead of print. PMID: 36696481.

12. Anexos.

<table>
<tr><td></td><td>Anexo 1: Consentimiento informado</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3"> </td><td rowspan="3">FORMATO DE
CONSENTIMIENTO INFORMADO
ESTUDIOS INSTITUCIONALES</td><td>Código:</td></tr>
<tr><td>Versión: 02</td></tr>
<tr><td>Página:1/5</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Fundación Abood Shaio
Diagonal 115ª # 70 C 75
Bogotá –Colombia</td><td>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 farmacocinetico</td><td rowspan="2">Fecha :
05 julio 2020</td></tr>
<tr><td>Investigadores
Mauricio Abello, David Ramírez, Javier Osorio, Tonny Sarquis, David Barrero, Myriam Hincapié</td></tr>
</table>

El grupo de investigación conformado por anestesiólogos 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 está 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 anticoagulación producido por la “HEPARINA”, sin embargo, a todos los pacientes se les determinara 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 cardiaca según los estándares internacionales por un grupo interdisciplinario que abarca el 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 brindara 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 registraran 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 su datos personales. Producto del análisis de los datos se realizará una publicación de un artículo de 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.

Confirmo 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 aceptó participar en el estudio descrito anteriormente.

_____ _____ _____

Nombre completo participante No CC Firma

Fecha y hora de firma de consentimiento: Dia 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): Ácido 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: (selección múltiple)
Enfermedad de 1 vaso ____ Enfermedad de 2 vasos ____
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: (selección múltiple)
Revascularización miocárdica ____ Reparo o cambio de válvula ____
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 y/o tubo pleural (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 coagulopatia	_____
	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____