



Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología

**Titulación de protamina basada en la curva dosis-
respuesta de Bull en cirugía cardiovascular.**

Alumna: Giustozzi, Clara María¹

Tutora: Andreani, Cecilia²

Cotutor: Perez, Eduardo C. ³

CENTRO FORMADOR: Hospital Provincial del Centenario

AÑO 2026

¹ Médico. Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

² Especialista en Anestesiología. Docente Estable de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

³ Especialista en Anestesiología. Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital Provincial del Centenario. Director de la Carrera de Posgrado de Especialización en Anestesiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

RESUMEN

Introducción: La neutralización de la anticoagulación basada en la medición de la heparina residual debería considerarse con el objetivo de reducir el sangrado y la necesidad de transfusiones en el intraoperatorio. En este contexto, el presente estudio buscó comparar la eficacia de la curva dosis respuesta de Bull para estimar la heparina residual y dosificar la protamina al término de la CEC, con la dosificación de protamina basada en heparina total administrada, mediante el análisis de los parámetros INTEM y HEPTTEM del ROTEM®. **Métodos:** El estudio experimental, prospectivo, incluyó 24 pacientes mayores de 18 años, sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y/o cirugía valvular con circulación extracorpórea. Al finalizar la circulación extracorpórea se utilizó el nomograma de Bull para estimar la heparina residual. A partir de este valor se calculó la dosis de protamina con una proporción de 0,6:1. Se realizó una primera prueba tromboelastométrica (ROTEM® 1). Luego se administró protamina adicional para alcanzar la dosis basada en la heparina total y se tomó una segunda muestra para tromboelastometría (ROTEM® 2). Se comparó la proporción de pacientes con heparina circulante entre el ROTEM® 1 y el ROTEM® 2. **Resultados:** El 62,5% de los pacientes logró la neutralización completa de la anticoagulación tras la dosis ajustada de protamina, mientras que el 83,3% la logró tras la dosis basada en la heparina total. La dosis total de protamina administrada fue, en promedio, un 70% mayor que la dosis ajustada por tabla y solo 1 paciente (4,2%) cumplió el criterio combinado de exceso de protamina, luego del ROTEM® 2. **Conclusión:** La curva de Bull permitió reducir sustancialmente la dosis de protamina administrada respecto de la dosificación basada en heparina total. Sin embargo, utilizando una relación protamina-heparina de 0,6:1 y en una única etapa de cálculo, esta estrategia no fue suficiente para garantizar una reversión segura y completa de la anticoagulación.

PALABRAS CLAVE

PROTAMINA - HEPARINA - CURVA DOSIS-RESPUESTA - CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR

*PROTAMINE – HEPARIN – DOSE-RESPONSE CURVE – CARDIOVASCULAR
SURGERY*

ÍNDICE

RESUMEN	1
PALABRAS CLAVE	2
INTRODUCCIÓN	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIÓN.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

INTRODUCCIÓN

En cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) la sangre entra en contacto con superficies artificiales no endoteliales, por lo que la anticoagulación sistémica con heparina resulta indispensable para mantener la fluidez sanguínea dentro del circuito y prevenir la activación de la cascada de coagulación. La neutralización de su efecto anticoagulante al término del procedimiento se realiza mediante la administración de protamina. La formación del complejo neutro heparina/protamina disocia el complejo antitrombina/heparina, lo que conduce a la recuperación de la actividad anticoagulante original de la antitrombina.¹⁻⁴

La sobredosificación de protamina se asocia a efectos adversos relevantes como disfunción plaquetaria, interferencia en los factores de la coagulación, aumento de la fibrinólisis, y como consecuencia de ello aumento del sangrado postoperatorio y de los requerimientos transfusionales de hemocomponentes. Además, su uso se corresponde con reacciones inmunológicas e inflamatorias, que pueden causar respuestas anafilácticas caracterizadas por hipotensión, bradicardia, vasoconstricción pulmonar, reacciones alérgicas y vasoplejía.¹⁻⁴

Usualmente, la dosis de protamina utilizada se relaciona con la dosis total de heparina administrada, en una razón fija de 1:1, (50 mg de protamina: 5000 UI heparina) sin considerar las características individuales del paciente ni la cantidad real de heparina circulante. Aunque ampliamente adoptada, esta práctica ha sido cuestionada por su potencial para inducir sobredosificación de protamina.⁵

En este contexto, las guías EACTS / EACTAIC, 2024, recomiendan fuertemente reducir la dosis de protamina, utilizando una relación protamina-heparina inferior a 1:1. Los esquemas actualmente sugeridos descienden a 0,6:1 o 0,8:1, tomando como referencia la heparina total administrada.⁶

Para evaluar el efecto de la heparina y monitorear su reversión en el período perioperatorio, se utiliza como herramienta principal el tiempo de coagulación activado (TCA), una prueba que evalúa la vía intrínseca y la vía final común de la coagulación. Si bien constituye un método sencillo y de amplia aplicación en cirugía cardíaca, sus valores pueden verse alterados por factores como la temperatura corporal, la hemodilución, el recuento plaquetario y el exceso de protamina, lo que limita su interpretación aislada.⁵⁻⁷

Por este motivo, se ha incorporado el uso de pruebas viscoelásticas en cirugía cardíaca, entre las cuales el sistema de tromboelastometría rotacional ROTEM® permite una evaluación gráfica en tiempo real de la cinética de formación y disolución del coágulo, posibilitando la identificación de distintos tipos de coagulopatía y orientando el tratamiento hemostático de forma dirigida.

Dicho sistema semi automatizado proporciona cuatro canales independientes para pruebas viscoelásticas, INTEM (Sistema intrínseco), HEPTEM (sistema intrínseco en presencia de heparina), EXTEM (sistema extrínseco) y FIBTEM (actividad del fibrinógeno). ⁸⁻¹¹

El INTEM y el HEPTEM, permiten el diagnóstico de heparina circulante y exceso de protamina. El parámetro evaluado en ambos canales es el tiempo de coagulación (CT), definido como el tiempo transcurrido desde el inicio de la reacción hasta el comienzo de la formación del coágulo. Dado que el HEPTEM incorpora heparinasa, la comparación entre el CT del INTEM y el CT del HEPTEM permite diferenciar si una prolongación del tiempo de coagulación se debe a heparina circulante (que solo prolonga el INTEM) o a otras causas (que prolongan ambos canales por igual). ⁹

Meco *et al.*, llevaron a cabo un metaanálisis, con el objetivo de evaluar el impacto clínico de los algoritmos transfusionales guiados por pruebas viscoelásticas en cirugía cardíaca. Los resultados demostraron que el uso de TEG o ROTEM® se asoció con una reducción en la administración de concentrados de glóbulos rojos, plasma fresco congelado, y sangrado postoperatorio tanto a las 12 horas como a las 24 horas. ¹²

A pesar de que la evidencia disponible sobre el beneficio clínico del manejo individualizado de la dosificación de protamina es limitada y heterogénea, el manejo de la reversión basado en mediciones de heparina, en lugar del TCA aislado, recibe una recomendación clase IIa y un nivel de evidencia B, indicando que debería considerarse para reducir el sangrado y las transfusiones en el intraoperatorio. ⁵⁻⁶

Existen distintos métodos para estimar la heparina residual: por un lado, dispositivos point-of-care como el *Hepcon Hemostasis Management System (HMS)*, y mediciones anti Xa, que permiten una medición individualizada de la concentración plasmática de heparina. Por otro lado, se han desarrollado modelos matemáticos, farmacocinéticos y nomogramas que ofrecen una alternativa basada en datos clínicos y de laboratorio. ¹³⁻¹⁵

En 1974, Brian S. Bull y colaboradores desarrollaron una curva de dosis-respuesta que relaciona TCA con la concentración de heparina circulante. Este nomograma permite estimar la heparina residual al término de la CEC y calcular la dosis de protamina necesaria para su neutralización, sin requerir determinaciones adicionales de laboratorio.

13

A su vez, Hallgren y Meesters describieron respectivamente un modelo matemático y farmacocinético compartimental, que podrían aportar un enfoque individualizado a la dosificación de protamina. Sin embargo, su implementación requiere determinaciones de laboratorio específicas y en tiempo real (como la medición de niveles plasmáticos de heparina) que no se encuentran disponibles de forma rutinaria en nuestro medio.¹⁴⁻¹⁵

Es por ello que en el presente trabajo de investigación se optó por utilizar la curva dosis-respuesta de Bull como herramienta para estimar la heparina residual al término de la CEC, considerando esta estrategia viable, reproducible y de fácil implementación institucional. El uso complementario del ROTEM® permitió validar su utilidad clínica. La misma consistió en evaluar, mediante los parámetros INTEM y HEPTEM, si la dosis de protamina calculada a partir de la heparina residual lograba la neutralización completa de la heparina circulante, en comparación con la dosificación basada en la heparina total efectivamente administrada. Esta combinación curva de Bull y ROTEM como herramienta de verificación constituye una aproximación no descripta previamente en la literatura, y su desempeño podría, sustituir con eficacia a dispositivos más modernos y costosos en contextos con recursos limitados.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Comparar la eficacia de la curva dosis respuesta de Bull para estimar la heparina residual y dosificar la protamina al término de la CEC, con la dosificación de protamina basada en heparina total administrada, mediante el análisis de los parámetros INTEM y HEPTEM del ROTEM®

Objetivos específicos:

- Contrastar el porcentaje de pacientes con heparina residual en ambos momentos de evaluación. (ROTEM® 1 y ROTEM® 2)
- Determinar la proporción de pacientes con sobredosificación de protamina tras la dosis basada en heparina total. (ROTEM® 2)

- Cuantificar y comparar la dosis total de protamina administrada a partir de la estimación de la heparina residual con la dosis basada en la heparina total.

MATERIAL Y MÉTODOS

Luego de la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario se llevó adelante el presente estudio de carácter prospectivo y experimental, durante el período septiembre 2025 a junio 2026.

Previo firma del correspondiente consentimiento informado, se reclutaron 24 pacientes de acuerdo con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos sometidos a cirugía de revascularización miocárdica o valvuloplastia programada con requerimiento de CEC.
- Interrupción del uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios de acuerdo con las Guías 2024 EACTS sobre medicación perioperatoria en cirugía cardíaca en adultos.

Criterios de exclusión:

- Alteraciones de la coagulación previa (RIN >1.3; valores anormales del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada; definiéndose éstos como valores superiores al rango de normalidad de la institución; plaquetopenia <100000 plaquetas/mm³),
- Alergia demostrada al pescado o a la protamina.
- Haber recibido transfusiones de hemoderivados prequirúrgicos.
- Insuficiencia renal crónica con tratamiento de reemplazo (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

Protocolo pre anestésico

Todos los pacientes fueron evaluados el día previo a la cirugía registrándose datos demográficos de la historia clínica (edad, sexo, peso, talla, IMC) y clasificación de ASA. La medicación de base de cada paciente se suspendió según las Guías 2024 EACTS sobre medicación perioperatoria en cirugía cardíaca en adultos.

Protocolo anestésico

Al ingresar a quirófano se colocaron dos accesos venosos periféricos n°14-18 y un acceso arterial radial n°18 bajo anestesia local, mientras se preoxigenó al paciente por mascarilla facial. Concomitantemente se infundió profilaxis antibiótica con Cefalotina 25 mg/kg y profilaxis antitrombótica con Ácido tranexámico 10 mg/kg.

Se monitorizaron con monitor multiparamétrico Dräger Vista 120S® registrando frecuencia cardíaca (FC), electrocardiograma de cinco derivaciones, presión arterial media (PAM), pulsioximetría y sensor nasofaríngeo de temperatura. Además, se evaluó con Índice de Perfusión (IP) con cooxímetro de pulso de *Massimo Rainbow SET®*.

El monitoreo electroencefalográfico se realizó con Índice Biespectral BIS® y se evaluó oximetría regional O3 (NIRSS) de *Massimo plataforma Root*, colocándose un sensor a nivel cerebral hemisférico derecho y otro en antebrazo izquierdo.

Se realizó la inducción anestésica endovenosa con midazolam (0,1 mg/kg) y fentanilo (5-10 µg/kg) y la relajación muscular con vecuronio (0,1 mg/kg). Una vez efectuada la intubación orotraqueal, (tubos endotraqueales 7.5 a 9), se colocó sonda vesical y un catéter venoso central 8Fr (Arrow® International Inc, USA).

El mantenimiento de la anestesia hasta el ingreso a CEC, se realizó con sevoflurano (CAM 0,4 a 0,6) según Índice BIS® de 40-60) con O2 al 40% con flujo de gases frescos de 1 litro/minuto y remifentanilo EV a 0,3 - 0,5 µg/kg/minuto a través de bomba de infusión volumétrica (sistema de infusión Plum 360® de ICU Medical). Se ventiló mecánicamente a los pacientes en modo volumen control con un volumen corriente de 6 ml/kg de peso ideal, 10-18 ventilaciones por minuto, con una presión positiva de fin de espiración de 6 cmH2O, relación inspiración-espiración 1:2 para mantener una EtCO2 entre 35 y 40 mmHg (Máquina de Anestesia Dragër Atlan® A300, Dragër Medical GmbH-Lubeck-Alemania).

Protocolo de CEC

La determinación del valor de referencia de TCA (TCA de base) se obtuvo inmediatamente posterior a la colocación del catéter venoso central. Se administró heparina sódica en dosis de 3 mg/kg previa canulación arteriovenosa y posteriormente se tomó una segunda muestra de referencia para medir el TCA (TCA hep). A partir de las determinaciones mencionadas se construyó una curva dosis- respuesta de Bull.

Se utilizó una bomba de CEC no pulsátil (Cobe®-Lakewood, USA), flujo arterial filtrado, drenaje venoso por gravedad y oxigenador de membrana recubierto (Maquet® modelo Quadrox-i®, Alemania) administrando una mezcla de oxígeno/aire del 50-70%. Se empleó solución fisiológica para el cebado del circuito de CEC.

Las cirugías se realizaron con hipotermia leve (32-34 °C) y se administró solución cardiopléjica sanguínea por vías anterógrada y retrógrada según criterio del equipo quirúrgico.

Al ingreso en CEC los pacientes recibieron una dosis extra de midazolam (0,1 mg/kg), fentanilo (1 mcg/kg), vecuronio (0,025 mg/kg) y dosis de mantenimiento de ácido tranexámico a 1mg/kg/hs el tiempo que dure la CEC. Inmediatamente, se inició la administración de sevoflurano (0,3-1%) en el oxigenador, ajustándose el vaporizador para mantener valores de BIS® entre 40 y 60 hasta la salida completa de bomba. La infusión de remifentanilo permaneció a los mismos valores pre-CEC por vía periférica.

El flujo de bomba se inició a 2 litros/minuto/m² superficie corporal, siendo el objetivo mantener una PAM entre 50 y 60 mmHg.

Previo discontinuar la CEC, se procedió al recalentamiento del paciente hasta alcanzar una temperatura central de 36.5°. Se reinició la ventilación pulmonar empleando oxígeno al 100% hasta lograr estabilidad hemodinámica.

Se obtuvo un nuevo valor de TCA (TCA 0) y utilizando la curva de Bull se estimó la concentración de heparina residual. A partir de este valor, se calculó la dosis de protamina con una relación 0.6:1 protamina/heparina, se infundió por vía periférica en 100 ml de solución fisiológica 0.9% en un lapso de 5-10 minutos.

Diez minutos posteriores al término de la infusión de protamina se tomó una muestra de sangre del lumen proximal del CVC, y se remitió en un tubo citratado para realizar la

primera prueba tromboelastométrica, evaluando los parámetros INTEM y HEPTEM. (ROTEM® 1) Así mismo, se solicitó un laboratorio donde se evaluó las condiciones básicas para el correcto funcionamiento de la hemostasia, tales como Bicarbonato, Calcio iónico y pH.

A continuación, se calculó la cantidad de protamina adicional necesaria para alcanzar la dosis equivalente al total de heparina administrada durante el procedimiento, manteniendo la misma relación de 0.6:1. Diez minutos después de finalizada la infusión, se tomó una segunda muestra de sangre para una nueva prueba tromboelastométrica. (ROTEM® 2)

Durante este período se mantuvo la infusión de remifentanilo y la administración de sevoflurano según hemodinamia y valores de BIS®. Se evaluó la necesidad de un soporte vasoactivo (dopamina, dobutamina, noradrenalina y/o adrenalina). Finalmente, todos los pacientes se trasladarán a la unidad de recuperación cardiovascular sedados y ventilados.

Al término de la cirugía se registraron en una planilla de recolección de datos diseñada para tal fin, las variables demográficas mencionadas anteriormente; los resultados del INTEM y HEPTEM correspondientes a ambas pruebas tromboelastométricas, la heparina total, la heparina residual, la dosis de protamina calculada en función de la heparina residual, la dosis total de protamina administrada, la presencia de sangrado activo, y los parámetros del laboratorio solicitados junto al ROTEM®1. A su vez, se analizó el uso de hemocomponentes perioperatorios y las complicaciones posteriores a la cirugía.

Se consideró heparina circulante cuando se cumplieron simultáneamente los dos criterios establecidos: $CT\ INTEM \geq 240\ seg$ y un cociente $CT\ INTEM/CT\ HEPTEM \geq 1,25$. A su vez, se valoró como sobredosificación de protamina cuando se cumplieron en conjunto los siguientes criterios: $CT\ INTEM > 280\ seg$, $CT\ HEPTEM > 280\ seg$ y un cociente $CT\ INTEM/CT\ HEPTEM < 1,1$.⁹

Análisis de datos:

Se presenta el promedio acompañado del desvío estándar para describir las variables continuas y las frecuencias junto con los porcentajes para las variables categóricas. Se comparó la proporción de pacientes con heparina circulante entre ROTEM® 1 y ROTEM® 2 mediante el test de McNemar. Se utilizó el test de Fisher para evaluar la asociación entre presencia de TCA alterado y cumplimiento de criterios de heparina circulante. El nivel de significación utilizado fue 0,05. Para el procesamiento se utilizó R Core Team (2026)¹⁶.

RESULTADOS

El 83,3% de los pacientes fueron de sexo masculino. La edad promedio fue de 55,7 años DE 8,91; el peso de 81,0 kg DE 18,41; y la talla de 166,3 cm DE 9,80. El tiempo de bomba de circulación extracorpórea fue de 90,1 min DE 22,1 y el tiempo de clampeo arterial fue de 69,2 min DE 20,6.

Respecto del laboratorio basal, los valores promedio se encontraron dentro de los rangos considerados habituales para pacientes candidatos a cirugía cardíaca (Tabla 1).

Tabla 1. Laboratorio basal de la muestra (N=24)

Variable	Promedio (DE)
Hematocrito (%)	41,9 (4,93)
Hemoglobina (g/dl)	13,9 (1,41)
Tiempo de protrombina (TP)	13,7 (1,36)
Tasa de protrombina (%)	98,5 (14,36)
KPTT (seg)	31,3 (3,24)
Plaquetas (/mm ³)	250.708,3 (61.634,60)
Fibrinógeno (mg/dl)	388,3 (128,49)

En el ROTEM® 1, el cociente CT INTEM/CT HEPTM promedio fue 1,3 DE 0,51. Al aplicar ambos criterios en conjunto, 9 pacientes (37,5%) presentaron heparina circulante, mientras que en los 15 pacientes restantes (62,5%) no se cumplieron ambos.

Aplicando los mismos criterios en el ROTEM® 2, el cociente CT INTEM/CT HEPTM promedio fue 1,1 DE 0,29; 4 pacientes (16,7%) presentaron heparina circulante en este momento, mientras que en los 20 restantes (83,3%) no se cumplieron ambos.

Si bien la diferencia de proporción de pacientes con heparina circulante entre el ROTEM®1 y el ROTEM®2 marcó una tendencia clara, no alcanzó significación estadística ($p = 0,059$). Como se evidencia en la Figura 1, el 62,5% de los pacientes revirtió de forma completa la heparina luego de la dosis ajustada de protamina, mientras que el 83,3% logró la neutralización completa luego de la dosis total.

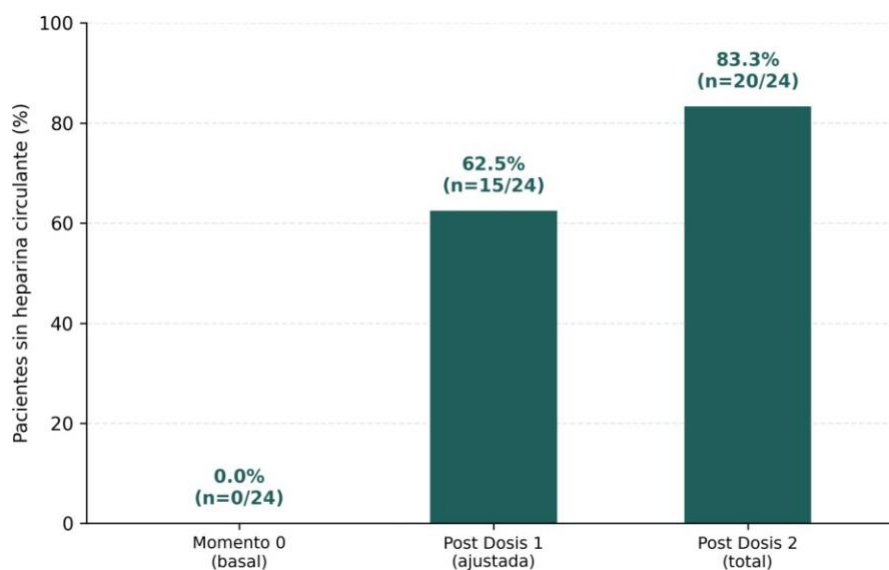


Figura 1 Evolución de la resolución de heparina circulante tras dosis sucesivas de protamina

Solo 1 paciente (4,2%) presentó simultáneamente CT INTEM y CT HEPTM > 280 seg, y ese mismo paciente fue el único (4,2%) que cumplió el criterio combinado de exceso de protamina, luego del ROTEM® 2.

Al comparar la dosis de protamina calculada en función de la heparina residual (dosis ajustada) con la dosis total de protamina administrada en función de la heparina total, el cociente entre ambas (dosis total/dosis ajustada) fue en promedio 1,7 DE 0,26. Es decir, que la dosis total de protamina administrada fue, en promedio, un 70% mayor que la dosis ajustada por tabla. (Tabla 2)

Tabla 2. Dosis de protamina ajustada según la curva dosis-respuesta de Bull, dosis total de protamina administrada, cociente entre ambas variables de los 24 analizados.

Dosis protamina ajustada (cc)	Dosis protamina total (cc)	Dosis protamina total / Dosis protamina ajustada (cc)
12,3	27,3	2,2
9,4	18,0	1,9
29,6	36,0	1,2
9,8	19,8	2,0
15,3	24,3	1,6
15,0	27,0	1,8
13,0	24,0	1,8
15,0	25,0	1,7
6,2	14,2	2,3
17,0	30,0	1,8
17,0	27,0	1,6
15,0	30,0	2,0
18,0	27,0	1,5
17,0	24,0	1,4
13,0	24,0	1,8
21,0	27,0	1,3
11,0	19,5	1,8
19,1	30,0	1,6
19,7	27,0	1,4
15,0	25,0	1,7
13,0	23,0	1,8
12,0	21,0	1,8
13,0	21,0	1,6
11,8	19,5	1,7

Como análisis complementario, se evaluó la relación entre la presencia de heparina circulante en el ROTEM®1 y la alteración del TCA a los 10 minutos posteriores a la dosis ajustada de protamina respecto del TCA basal (definida como una variación mayor al 10%). (Tabla 3) De los 16 pacientes con TCA alterado, 9 (56,3%) presentaron también criterios de heparina circulante en el ROTEM® 1; sin embargo, hubo 7 pacientes que presentaron un TCA alterado, que no cumplieron los criterios de ROTEM® 1 para heparina circulante. (Test exacto de Fisher, $p = 0,0095$)

Tabla 3. Alteración de TCA y criterios de heparina circulante según ROTEM 1 (n=24)

TCA				ROTEM 1			
TCA inicial	TCA 10 min	Diferencia porcentual TCA	TCA Alterado (Diferencia >10%)	INTEM CT (s)	HEPTEM CT (s)	INTEM CT (s) / HEPTEM CT (s)	Heparina Circulante
132	238	80,30%	Si	436	238	1,8	Si
120	129	7,50%	No	158	183	0,9	No
126	124	-1,59%	No	167	179	0,9	No
118	146	23,73%	Si	363	149	2,4	Si
114	140	22,81%	Si	254	141	1,8	Si
102	202	98,04%	Si	474	316	1,5	Si
135	127	-5,93%	No	157	154	1,0	No
112	185	65,18%	Si	288	158	1,8	Si
140	168	20,00%	Si	238	181	1,3	No
138	191	38,41%	Si	368	220	1,7	Si
105	119	13,33%	Si	304	322	0,9	No
120	150	25,00%	Si	210	204	1,0	No
147	124	-15,65%	Si	138	224	0,6	No
110	114	3,64%	No	176	177	1,0	No
137	107	-21,90%	Si	157	191	0,8	No
130	128	-1,54%	No	250	241	1,0	No
105	111	5,71%	No	142	139	1,0	No
108	290	168,52%	Si	1200	576	2,1	Si
118	130	10,17%	Si	178	219	0,8	No
150	180	20,00%	Si	504	215	2,3	Si
104	175	68,27%	Si	302	184	1,6	Si
125	136	8,80%	No	171	179	1,0	No
130	130	0,00%	No	157	157	1,0	No
137	123	-10,22%	Si	215	171	1,3	No

Nota. Celdas en color verde, presentan TCA alterado a los 10 minutos post-protamina ajustada, en concordancia con los parámetros de heparina circulante según ROTEM 1.

Finalmente, mediante análisis univariado y multivariado se identificaron 2 pacientes cuyos valores de CT INTEM/HEPTEM se apartaron sustancialmente del resto de la cohorte, constituyéndose ambos como *outliers*. Un análisis de sensibilidad excluyendo a estos pacientes no modificó las conclusiones principales del estudio (McNemar $p = 0,059$, Fisher $p = 0,0095$), con la excepción del hallazgo de sobredosificación de protamina, que

se sostiene en un único caso y por lo tanto debe interpretarse con cautela, y no debe generalizarse como una estimación del riesgo de sobredosificación.

DISCUSIÓN

Los resultados mostraron una reducción de la proporción de pacientes con heparina circulante detectable por ROTEM®, de 37,5% (9/24) tras la dosis ajustada según la curva de Bull (ROTEM® 1) a 16,7% (4/24) tras la dosis basada en heparina total (ROTEM® 2). Esta reducción, si bien es consistente con la dirección esperada (a mayor dosis de protamina, menor heparina circulante residual), no alcanzó significación estadística, probablemente en relación con el tamaño muestral limitado del estudio.

Un primer análisis de este hallazgo podría atribuir la persistencia de heparina circulante en el ROTEM® 1 a un error de estimación propio de la curva de Bull, es decir, a una subestimación de la heparina residual real. Sin embargo, esta interpretación resulta insuficiente al considerar el resultado del ROTEM® 2: en ese momento, la dosis de protamina se calculó a partir de la heparina total efectivamente administrada, un dato conocido y exacto, a partir del cual se esperaría que la neutralización fuera completa. Aun así, el 16,7% de los pacientes continuó presentando heparina circulante tras dicha reversión. Cabe mencionar, sin que esto constituya un análisis formal, que de los 4 pacientes con heparina circulante persistente en el ROTEM® 2, solo 1 (paciente 18, coincidente además con uno de los outliers identificados) presentó sangrado activo con reingreso a quirófano.

Esto sugiere que la relación protamina-heparina de 0.6:1 podría resultar insuficiente para neutralizar completamente la heparina en un subgrupo de pacientes, independientemente de si la heparina se estima (Bull) o se conoce con exactitud (heparina total), y que la variabilidad individual en la eliminación de esta podría exceder lo que una razón fija de protamina puede corregir.

En este sentido, los resultados de Foubert *et al.* son de interés comparativo. En su estudio observacional prospectivo sobre 40 pacientes sometidos a revascularización miocárdica y/o cirugía valvular, los autores utilizaron la curva de Bull para estimar la heparina residual al finalizar la CEC y encontraron que una relación protamina-heparina de 0.6:1 sobre dicha heparina residual fue suficiente para normalizar el TCA en el 87% de los pacientes, mientras que una relación de 0.8:1 lo fue en el 97%.¹⁷

Este porcentaje de éxito con la misma relación protamina-heparina (0.6:1) es sensiblemente mayor al observado en la presente cohorte, donde solo el 62,5% de los pacientes (15/24) logró una reversión completa (es decir, el 37,5% restante presentó heparina circulante pese a la dosis ajustada por Bull). Esta discrepancia podría explicarse por diferencias metodológicas relevantes entre ambos estudios: Foubert *et al.* definieron la reversión mediante TCA, mientras que en el presente trabajo se empleó ROTEM®(INTEM-CT/HEPTEM-CT). A su vez, el menor tamaño muestral de esta cohorte (N=24 frente a N=37-38) también limita la precisión de la estimación y podría contribuir a la diferencia observada.

A partir de lo expuesto, los resultados obtenidos no permiten validar de forma concluyente la tabla de Bull para la estimación de la heparina residual. El tamaño muestral y la ausencia de significación estadística impiden establecer conclusiones definitivas, pero tampoco permiten atribuir los casos de heparina circulante residual a un fracaso específico del método de Bull.

La curva de Bull sí demostró un beneficio claro en términos de reducción de dosis: la dosis de protamina basada en heparina total fue, en promedio, un 70% mayor; que la ajustada según la tabla. Sin embargo, este hallazgo no puede interpretarse como un beneficio aislado, sino en conjunto con su capacidad de neutralización efectiva.

La magnitud de reducción de la dosis fue comparable a la descrita por Hällgren *et al.*, quienes lograron una disminución de 1,7 veces en la dosis de protamina con la utilización de un modelo multivariable matemático, con negativización del test de heparina circulante en la totalidad de los pacientes.¹⁴

Pese a lograr una disminución equivalente, se observó una variabilidad clara en la tasa de éxito de la neutralización de la heparina en nuestra cohorte. Parte de esta limitación podría deberse a una diferencia metodológica relevante respecto de nuestro protocolo: la curva de Bull permite, una corrección iterativa, ya que una vez neutralizada la heparina residual estimada, la obtención de un nuevo TCA posibilitaría recalcular la heparina circulante remanente y realizar un ajuste adicional de la dosis. Sin embargo, en el presente estudio se optó por realizar una única corrección basada en la estimación inicial.

Solo 1 de los 24 pacientes presentó criterios de sobredosificación de protamina tras la dosis basada en heparina total. Esta baja tasa debe interpretarse contemplando la razón utilizada: a diferencia del esquema tradicional de 1:1, la dosis basada en heparina total se calculó con una relación conservadora de 0.6:1, siguiendo la recomendación de las guías EACTS/EACTAIC (2024).

En este sentido, el contraste con Foubert *et al.*, quienes reportaron sobredosificación por ROTEM® en el 61,1% de los pacientes al utilizar una relación 1:1 de la heparina residual, refuerza que el riesgo de exceso de protamina depende principalmente de la ratio protamina-heparina empleado, y no del método estimado o real con el que se calcula la heparina a neutralizar.

En el análisis exploratorio complementario del presente trabajo sobre la relación entre la alteración del TCA a los 10 minutos post-protamina y la presencia de heparina circulante confirmada por ROTEM® 1, se encontró que, de 16 pacientes con TCA alterado, solo 9 (56,3%) presentaron heparina circulante confirmada por ROTEM®, mientras que los 7 restantes (43,8%) tuvieron un TCA alterado sin evidencia de heparina residual en el ROTEM® (test exacto de Fisher, $p = 0,0095$). Es decir, en un número considerable de casos la alteración del TCA no estuvo explicada por heparina residual, sino probablemente por otros factores como hemodilución, hipotermia, deficiencia de factores de coagulación e incluso el propio efecto anticoagulante de la protamina.

Este hallazgo es consistente con lo reportado por Mittermayr *et al.*, quienes evaluaron prospectivamente a 22 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con CEC y compararon la decisión clínica de administrar protamina adicional (basada en TCA prolongado y signos clínicos de sangrado) con los resultados de ROTEM® y la actividad anti-Xa. De los 16 pacientes que recibieron protamina adicional por TCA prolongado, solo 1 paciente presentó heparina residual confirmada por actividad anti-Xa; y presentó una alteración en el cociente INTEM-CT/ HEPTEM-CT.¹⁸

Así, mientras que la comparación con Foubert *et al.* sugiere que el TCA podría subestimar la presencia de heparina residual respecto del ROTEM®, el análisis exploratorio interno coincidente con el registrado por Mittermayr *et al.*, mostró el patrón opuesto: el TCA se alteró en una proporción de pacientes (16/24) sensiblemente mayor a la confirmada como heparina circulante por ROTEM® (9/24). Este comportamiento bidireccional refuerza la idea de que el TCA carece de una relación consistente y predecible con la heparina residual medida por ROTEM®, en tanto puede tanto subestimar como sobrestimar según el contexto clínico.

En conjunto, los datos propios del presente trabajo y de la literatura sugieren que el TCA no debería interpretarse de forma aislada como marcador específico de heparina residual, y que su uso exclusivo como criterio de reversión podría conducir a sobreestimación o subestimación de la dosis necesaria de protamina.

Dentro de las limitaciones del estudio, es de destacar el tamaño muestral reducido, que limita la potencia estadística del mismo. A su vez, dado que el diseño no contempló dos grupos independientes, sino dos intervenciones secuenciales, no se pudieron comparar variables clínicas, como uso de hemocomponentes y sangrado postoperatorio.

CONCLUSIÓN

La curva de Bull permitió reducir sustancialmente la dosis de protamina administrada respecto de la dosificación basada en heparina total. Sin embargo, tal como fue aplicada en este trabajo, con una relación protamina-heparina de 0,6:1 y en una única etapa de cálculo, esta estrategia no garantizó la reversión completa de la heparina circulante en la totalidad de los pacientes, según lo evidenciado por los parámetros INTEM y HEPTM del ROTEM®, persistiendo heparina circulante residual en una proporción de la muestra pese a la dosis ajustada.

Futuros estudios con un tamaño muestral mayor podrían confirmar si esta tendencia se sostiene con mayor potencia estadística. Asimismo, sería de interés valorar si una relación protamina-heparina distinta a la utilizada en este trabajo permitiría reducir la proporción de pacientes con heparina circulante residual tras la dosis ajustada por la curva de Bull.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- 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.
- 2- Delgado F, Machado W, Machado G. Prevención y manejo del sangrado en cirugía cardíaca. *Rev Urug Cardiol*. 2020;35(3):364–78.
- 3- Khan NU, Wayne CK, Barker J, Strang T. The effects of protamine overdose on coagulation parameters as measured by the thrombelastograph. *Anesth Analg*. 2004;99(3):749–52.
- 4- Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F, de Vries JW, de Jong JR, Romijn JWA, *et al*. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2022;128(4):655–63.
- 5- Wahba A, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, Van den Goor J, *et al*. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(2):210–51.
- 6- Casselman FPA, Lance MD, Ahmed A, Ascari A, Blanco-Morillo J, Bolliger D, *et al*. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBCP. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2025;67(5): ezae352.
- 7- Kaplan JA. Anticoagulation, heparin, and heparin reversal. In: Kaplan JA, editor. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: In Cardiac and Noncardiac Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 696–703.
- 8- Raphael J, Mazer CD, Subramani S, Schroeder A, Abdalla M, Ferreira R, *et al*. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(10):2887–2899
- 9- Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. The role of evidence-based algorithms for ROTEM®-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(4):297–322.
- 10- Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Innerhofer P, Fries D. Effects of protamine and heparin can be detected and easily

- differentiated by modified thrombelastography (ROTEM®): an in vitro study. *Anesth Analg*. 2005;100(3):792-9.
- 11- Herruzo A, Hinojosa R, Adsua A, Noval JA, Smani T, Ordóñez A. Clinical impact of rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *Translational Research in Cardiology*. 2021; 28(3): 100-107.
 - 12- Meco M, Montisci A, Giustiniano E, Greco M, Pappalardo F, Mammana L, *et al*. Viscoelastic blood tests use in adult cardiac surgery: meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jan;34(1):119-127.
 - 13- Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;69(5):685–94.
 - 14- Hällgren O, Svenmarker S, Appelblad M. Implementing a statistical model for protamine titration: Effects on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(5): e1–e8.
 - 15- 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.
 - 16- R Core Team (2026), R: A language and environment for statistical computing. RFoundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
 - 17- Foubert R, Van Vaerenbergh G, Cammu G, Buys S, De Mey N, Lecomte P, *et al*. Protamine titration to optimize heparin antagonization after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2024;39(6):1062–9.
 - 18- Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B, Margreiter J, Klingler A, Streif W, *et al*. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelastometry (ROTEM®): results of a pilot study. *Anesth Analg*. 2009;108(3):743–50