

Evaluación de la hemostasia y heparinización de pacientes neonatos menores a 5 kg de peso sometidos a cirugía cardiovascular con pruebas viscoelásticas y pruebas de coagulación convencionales



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluation of hemostasis and heparinization of neonatal patients weighing less than 5 kg undergoing cardiovascular surgery with viscoelastic and conventional laboratory tests

López MS¹, Rossi PI², Vainstein TJ², Barrera LH¹, Martinuzzo ME¹

¹ Sección de Hematología y Hemostasia, Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Anestesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

lopezmarinasol@gmail.com

Fecha recepción: 23/7/2023

Fecha aprobación: 28/12/2023

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 3: 46-56
Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: actividad anti factor Xa, tromboelastometría, cirugía cardíaca pediátrica.

Keywords: anti-factor Xa activity, thromboelastometry, pediatric cardiac surgery.

Resumen

Introducción

El manejo correcto de la heparinización, la monitorización de la hemostasia y los signos de coagulopatía constituyen desafíos importantes durante la cirugía cardiovascular (CCV) en neonatos.

Objetivos

Evaluar el monitoreo de la hemostasia y heparinización de pacientes neonatos con peso <5 Kg sometidos a CCV con pruebas viscoelásticas (PV) y pruebas convencionales (PC).

Metodología

Estudio retrospectivo de un único centro en donde se incluyeron neonatos consecutivos sometidos a

CCV (octubre 2020 a septiembre 2021).

Etapas de la cirugía: basal (B), circulación extracorpórea (CEC) y post protamina (PostProt).

PV: tromboelastómetro ROTEM® delta (Werfen).

PC: TP % actividad (TP%), APTT, fibrinógeno, tiempo de trombina (TT), recuento de plaquetas (PLT), antitrombina (AT) y actividad antifactor Xa (AntiXa) analizados inmediatamente post heparinización (PostHep), en CEC y PostProt. Medición de PC en coagulómetro ACL TOP con reactivos de Werfen.

PLT: HemoCell DXH800 (Beckman Coulter).

ACT: realizado mediante el uso del equipo ACT Plus (Medtronic) en quirófano para guiar la heparinización.

Estadística: programa SPSS 23. Resultados expresados en mediana y rango intercuartilo (RIC).

Resultados

Pacientes: 32 (24 varones). Edad: 19 (6-25) días; peso: 3380 (3082-3785) gramos.

Los CT (tiempo de coagulación) y CFT (tiempo de formación del coágulo) de EXTEM, INTEM, FIBTEM y HEPTEM se prolongaron significativamente y A5, A10, MCF (firmezas) fueron menores en CEC comparados con B y PostProt ($p < 0,001$). Los TP% fueron menores y APTT mayores en PostProt comparados con B. CEC presentó los menores PLT.

AT en B: 0,56 (RIC 0.46-0.68) UI/mL, ningún paciente recibió suplementos de AT.

La mediana de AntiXa fue 6,8 (5,4-7,9) y 5,3 (4,1-6,9) en PostHep y CEC, respectivamente.

PostProt antiXa 0.1 (0.03-0.33), 9/32 > 0.2 U/mL. AntiXa correlacionó significativamente con EXTEM CT y ACT en CEC, hallándose AntiXa > 6 U/mL 10/32 pacientes, pero sólo con TT en PostProt. Sin embargo, PostProt ACT correlacionó con TP%, APTT, INTEM y HEPTEM CT y la relación HEPTEMCT/INTEMCT.

La mediana (RIC) de sangrado postquirúrgico a las 12 h fue de 50 (28-91) mL correlacionando significativamente sólo con antiXa y TT en PostProt, y adicionalmente con la heparina total infundida.

Conclusiones

El control de la antiXa permitiría una mejor heparinización durante la cirugía y estimación de la heparina residual en PostProt, que correlacionó con un mayor sangrado, no detectada por PC (excepto por prolongaciones moderadas de TT), CT de PV o ACT. Esta estrategia podría ser de utilidad para evitar excesos en la cantidad de heparina infundida que se asociarían a mayores sangrados.

Abstract

Introduction

Correct management of heparinization, hemostasis and signs of coagulopathy are challenging in neonates undergoing cardiovascular surgery (CVS).

Aim

To evaluate hemostasis and heparinization monitoring of neonatal patients weighing < 5 kg undergoing CVS with viscoelastic (VT) and conventional laboratory (CL) tests.

Methodology

Single center retrospective study that included consecutive neonates undergoing CVS (October-2020 to September-2021) were included.

Surgery stages: basal (B), extracorporeal circulation (ECC) and post protamine (PostProt).

VT: ROTEM® delta thromboelastometry (Instrumentation Laboratory, IL).

CL: PT % activity (PT%), APTT, fibrinogen, thrombin time (TT), platelet count (PLT), antithrombin (AT) and antifactor Xa activity (AntiXa) analyzed immediately post heparinization (PostHep), in ECC and PostProt. CL measurement in ACL TOP coagulometer with Werfen reagents.

PLT: HemoCell DXH800 (Beckman Coulter).

ACT: performed by using ACT Plus (Medtronic) in the operating room to guide heparinization.

Results were expressed as median (interquartile range, IQR).

Statistics: SPSS 23 software.

Results

Patients: 32 (24 men). Age: 19(6-25) days; weight: 3380 (3082-3785) grams.

CT (clotting time) and CFT (clot formation time) of EXTEM, INTEM, FIBTEM and HEPTEM were significantly prolonged and A5, A10, MCF (firmness) were lower in ECC compared to B and PostProt ($p < 0.001$). PT% were lower and APTT higher in PostProt compared to B. ECC presented the lowest PLT.

AT in B: 0.56 (IQR: 0.46-0.68) IU/mL, no patient received AT supplements.

Median AntiXa was 6.8 (5.4-7.9) and 5.3 (4.1-6.9) in PostHep and ECC, respectively.

PostProt antiXa 0.1(0.03-0.33), 9/32 > 0.2 U/mL. AntiXa correlated significantly with EXTEM CT and ACT in ECC, with AntiXa > 6 U/mL being found in 10/32 patients, but only with TT in PostProt. However, PostProt ACT correlated with PT%, APTT, INTEM and HEPTEM CT and the HEPTEMCT/INTEMCT ratio.

The median of postoperative bleeding at 12 hours was 50 (28-91) mL, significantly correlating only with antiXa, and TT in PostProt, and additionally with the total heparin infused.

Conclusions

The control of antiXa would allow a better heparinization during surgery and estimation of residual heparin in PostProt, which correlated with increased bleeding, not detected by PC (except for moderate prolongations of TT), CT of PV or ACT. This strategy could be useful to avoid excesses in the amount of heparin infused that would be associated with increased bleeding.

Introduction

Los procedimientos quirúrgicos complejos en niños están frecuentemente asociados con una gran pérdida de sangre por kilogramo de peso corporal, lo que resulta en requerimientos transfusionales^(1,2) mayores, pudiendo llevar al desarrollo de una coagulopatía por dilución. Por lo tanto, detectar tempranamente signos de coagulopatía es tanto un desafío como un tema de importancia para los anestesiólogos pediátricos⁽¹⁾.

Al comparar niños y adultos con neonatos, éstos últimos presentan un riesgo mayor de sangrado durante y luego de las técnicas de *bypass* cardiopulmonar (CPB), y ese mayor sangrado luego de la cirugía cardiovascular (CCV) está relacionado con la necesidad de diálisis postoperatoria, el uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), mayores estadías hospitalarias y mortalidad. Un sangrado excesivo luego del CPB puede ser causado por una coagulopatía y una hemostasia quirúrgica insuficiente, siendo la heparinización y la hemodilución a través del circuito, la exposición de la sangre a una superficie artificial, la hipotermia, entre otros, los mecanismos que contribuyen a dicho sangrado⁽³⁾. Además, en este tipo de pacientes existe influencia de diversos factores, como un sistema de coagulación y endotelial inmaduro. Es por eso que la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia durante circulación extracorpórea (CEC) contribuyen al sangrado perioperatorio en pacientes pediátricos⁽⁴⁾.

Las pruebas viscoelásticas (PV) como la tromboelastometría rotacional (ROTEM®) se presentan como una opción atractiva para monitorear la coagulación de niños pequeños, ya que se requiere un menor volumen de muestra, sumado a la rapidez en la obtención de resultados⁽⁵⁾, y diversos autores han demostrado que el uso de la tromboelastografía (TEG) en pacientes pediátricos sometidos a cirugías cardíacas complejas reduce las transfusiones perioperatorias y

mejora los resultados (*outcome*) de los niños⁽³⁾.

Sin embargo, el monitoreo y la corrección mediante transfusiones de las posibles alteraciones hemostáticas que pueden aparecer durante una CCV en estos pacientes debido a los sucesos relatados anteriormente, no son los únicos desafíos presentes.

Aquellos pacientes pediátricos que deben someterse a ciertas cirugías cardiovasculares pueden presentar un riesgo alto de trombosis y, frecuentemente, se encuentran anticoagulados con heparina no fraccionada (HNF)^(6,7) antes y después de la cirugía para prevenir o tratar eventos tromboembólicos, siendo el sangrado una complicación importante de dicha anticoagulación durante el postoperatorio temprano, sumado a que el monitoreo de la anticoagulación con HNF representa *per se* un desafío adicional⁽⁶⁾. Los efectos de la anticoagulación con HNF difieren relativamente en los niños con respecto a los adultos, ya que los primeros pueden presentar diferentes niveles de antitrombina (AT) y la farmacocinética de la HNF puede ser diferente⁽⁷⁾. A pesar de todo esto, la anticoagulación con HNF sigue siendo el método anticoagulante de preferencia durante un CPB⁽⁸⁾. Existen diferentes pruebas que se pueden utilizar para monitorear la anticoagulación con heparina, como son el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), tiempo de coagulación activado (ACT) y la actividad anti factor X activado (antiXa). En el caso del APTT y el ACT, se postula que pueden no ser confiables en neonatos. Usar, por ejemplo, APTT en combinación con el antiXa parece ser una buena opción, y se ha demostrado que el ACT tiene pobre correlación con otras metodologías para medir la concentración de heparina. Además, un ACT elevado puede ser reflejo de otros defectos hemostáticos que no se deban al efecto de la heparinización⁽⁹⁾. Por otro lado, se postula que la correlación entre antiXa y APTT es particularmente pobre en pacientes menores a un año de edad, debido a que éstos presentan niveles más bajos de AT. Esto lleva a que el uso de antiXa para el monitoreo de la heparinización pueda llevar a mayores dosis de heparina requeridas que generarían APTT más prolongados, mientras que el seguimiento con APTT llevaría menores dosis de heparina administradas y niveles de antiXa subterapéuticos⁽⁶⁾, traducándose en un baja concordancia entre la dosis de HNF, el APTT y la antiXa⁽¹⁰⁾. Sin embargo, los autores, no encontraron en su estudio que la discrepancia entre los valores

de APTT y antiXa correlacionen con los niveles de AT⁽⁶⁾.

Si bien es entendible que en este tipo de pacientes pueda existir una correlación menor de este tipo de pruebas con la dosificación de HNF, Guervil y col. concluyen en su trabajo retrospectivo estudiando a pacientes en un rango de edad de entre 18-89 años que el monitoreo de dicha anticoagulación con antiXa, en comparación con el APTT, alcanza una anticoagulación terapéutica más rápida, mantiene los valores dentro del rango por más tiempo y requiere menos cantidad de ajustes en la dosis en la repetición de ensayos de medición⁽¹¹⁾.

Debido a todo lo detallado anteriormente, y a la poca experiencia en el uso de la medición de antiXa para dosis altas de heparina como las usadas durante la CEC, entre el sector de Hemostasia del Laboratorio Central y el Servicio de Anestesiología se planteó el objetivo de evaluar el monitoreo hemostático y de la heparinización de la población de pacientes neonatales con un peso menor a 5 kg que deben ser sometidos a CCV a través de un protocolo diseñado a tal efecto.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de un único centro en donde se analizaron 32 pacientes consecutivos, de los cuales 24 son varones, con una media de edad de 19 días (rango: 6-25 días) y una media de peso de 3380 gramos (rango: 3082-3785 gramos) entre octubre 2020 y septiembre 2021 que fueron sometidos a CCV.

Las cirugías predominantes fueron: cirugías correctivas (tronco arterioso, tetralogía de Fallot, canal auriculoventricular, entre otros), cirugía de coartación aórtica, operación de Norwood Sano, cierre de comunicación interauricular, cirugía de Jatene y septectomía auricular.

Durante la cirugía se llevó a cabo el protocolo institucional habitual de pedido de PV para CCV, en donde se separó a la cirugía en tres etapas: basal (B), previo a la administración de heparina y la conexión a CEC, intra bomba (IB), estando el paciente heparinizado y conectado a CEC, y post protamina (PostPro), luego de la reversión de la heparina con protamina y la desconexión de CEC. Para minimizar el riesgo de sangrado en ese momento es necesario corregir las alteraciones producidas por la cirugía y la conexión a CEC. Todos los pacientes reciben

antifibrinolíticos durante todo el intraoperatorio, y luego de la desconexión se transfunden plaquetas y se reponen factores de la coagulación si se considera necesario. La reposición de factores se realiza administrando fibrinógeno, concentrado de factores de complejo protrombínico o crioprecipitados. Durante estas etapas se solicitó estudio de tromboelastometría rotacional ROTEM®. Este protocolo fue ligeramente modificado para este tipo de pacientes en concordancia entre el Servicio de Anestesiología y el sector de Hemostasia del Laboratorio Central, solicitando distintos ensayos adicionales en cada una de las etapas y algunos entre etapas quirúrgicas, los cuales se detallan a continuación.

En etapa B se adicionaron pruebas convencionales (PC) habituales, tiempo de protrombina (TP), APTT, dosaje de fibrinógeno, tiempo de trombina (TT), hematocrito, recuento plaquetario y la medición de antitrombina (AT).

Previo a la etapa IB, se solicitó la medición de la actividad anti factor Xa (AntiXa) correspondiente a una subetapa denominada post heparinización (PostHep). Durante el IB, se solicitó otro AntiXa (AntiXa-IB), y en la etapa PostPro, además de las PC, se adicionó el pedido de un tercer AntiXa (AntiXa-PostPro).

Las técnicas y reactivos utilizados fueron los siguientes:

1. PC:

- TP: técnica coagulométrica utilizando como reactivo tromboplastina de cerebro de conejo *PT-Fibrinogen HS Plus* (Instrumentation Laboratory, Werfen). Resultados expresados en % de actividad (%ACT).
- APTT: técnica coagulométrica utilizando como reactivo *APTT-SP* (Instrumentation Laboratory, Werfen).
- Dosaje de fibrinógeno: técnica coagulométrica utilizando como reactivo *Fibrinogen-C* (Instrumentation Laboratory, Werfen), expresando los resultados en mg/dL.
- TT: técnica coagulométrica utilizando trombina bovina (cálcica) de 3 U/mL *HemosIL Thrombin Time* (Instrumentation Laboratory, Werfen)
- AT: técnica cromogénica basada en la inhibición de FXa, *HemosIL Liquid Antithrombin* (Instrumentation Laboratory, Werfen).

Los controles de calidad utilizados para estas pruebas fueron: *Normal C. Assayed*, como control

de calidad normal, y Low Abnormal C. Assayed, como control de calidad patológico (Instrumentation Laboratory, Werfen).

- AntiXa: técnica cromogénica con reactivo Liquid AntiXa que contiene FXa en exceso y un sustrato cromogénico específico para FXa (Instrumentation Laboratory, Werfen). La curva de calibración utilizada para medir la actividad antiXa es una curva híbrida, tanto para heparina no fraccionada como para heparina de bajo peso molecular, creada utilizando calibradores *Heparin Calibrators* (Instrumentation Laboratory, Werfen). Los controles de calidad utilizados para esta prueba fueron *High Heparin Control*, como nivel alto de heparinemia, y *Low Heparin Control*, como nivel bajo de heparinemia (Instrumentation Laboratory, Werfen).

En las etapas PostHep e IB, donde la concentración plasmática de heparina es superior al límite de linealidad de la curva de calibración (2 U antiXa/mL), se realizó una dilución 1/3 o superior de la muestra en *pool* de plasma normal previo al análisis para poder obtener un valor dentro de límites de linealidad. El valor obtenido fue, luego, multiplicado por el factor de dilución para poder ser informado.

2. PV: se utilizó el tromboelastómetro ROTEM® *delta* (Instrumentation Laboratory, IL). Como controles de calidad se utilizaron el Rotrol N (control normal) y el Rotrol P (control patológico) para equipos ROTEM® *delta* (Instrumentation Laboratory, IL). Los parámetros que se analizaron fueron los siguientes: tiempo de coagulación (*coagulation time*, CT) y la relación HEPTEMCT/INTEMCT para evaluar presencia de HNF en la muestra, tiempo de formación del coágulo (*clot formation time*, CFT), amplitudes a los 5 y 10 minutos (A5, A10) y firmeza máxima del coágulo (*maximum clot firmness*, MCF), máxima lisis (*maximum lysis*, ML) y PLTEM (diferencia entre las A5 y A10 del FIBTEM vs las del EXTEM). Los valores de referencia para neonatos fueron adoptados de la literatura⁽¹²⁾.

Las PC de hemostasia así como el dosaje de AT y AntiXa, fueron realizadas en el coagulómetro foto óptico de la familia ACL TOP (Instrumentation Laboratory, Werfen). El hematocrito y recuento plaquetario se realizaron en el contador hematológico HemoCell DXH800 (Beckman Coulter).

Desde el quirófano se realizó la medición de ACT

mediante el uso del equipo ACT Plus de Medtronic. Evaluación estadística: Se llevó a cabo con el programa SPSS 23 y los resultados fueron expresados como mediana con rango intercuartilo. Se consideró significación estadística cuando la $p < 0.05$. Las correlaciones fueron realizadas con el test Spearman Rank. Consideraciones éticas: debido a que se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron los datos de manera anónima y que no se analizaron resultados de carácter “sensible”, no se firmaron consentimientos informados por parte de los familiares de los pacientes involucrados.

Resultados

Al evaluar los CT se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,001$) para el ensayo EXTEM, cuando se compararon el CT obtenido en la etapa B versus IB y versus PostProt (Figura 1). Sin embargo, si bien el CT de EXTEM IB fue superior al de la etapa PostProt, la diferencia no alcanzó significación estadística (Figura 1A), aunque estadísticamente sí fue más prolongado en el ensayo HEPTEM (Figura 2A). En cuanto al CFT, éste fue significativamente diferente cuando se compararon todas las etapas entre sí, tanto del ensayo EXTEM como del HEPTEM (Figuras 1A y 2A) siendo más prolongado en la IB.

En el caso de los parámetros de amplitud, A5, A10 y MCF, se obtuvieron diferencias significativas cuando se los comparó en las distintas etapas de la cirugía tanto para los ensayos EXTEM (figura 1B), FIBTEM (Figura 1C) y HEPTEM (Figura 2B). En todos los casos cada una de dichas amplitudes fueron menores en la etapa IB con respecto a las etapas B y PostProt (Figuras 1 y 2). Además, se realizó la evaluación de los resultados de ML obtenidos en los ensayos EXTEM y HEPTEM para las distintas etapas, obteniéndose diferencias significativas entre los diferentes momentos quirúrgicos, siendo la etapa IB la que presentó resultados de ML menores (Figuras 1B y 2B). Sin embargo, cabe aclarar que los valores de ML obtenidos durante las fases quirúrgicas siempre se encontraron por debajo del valor de corte (15%) postulado por el fabricante y validado localmente en la validación analítica del equipo.

En el caso de las PC (TP, APTT, recuento plaquetario y hematocrito), los resultados obtenidos fueron significativamente diferentes cuando se comparó los obtenidos en la etapa B versus los de la PostProt. Los TP (%ACT) fueron menores y los APTT más

prolongados en la etapa PostProt con respecto a la B (Figura 3A). El recuento plaquetario varió significativamente a lo largo de la cirugía, obteniéndose los valores más bajos en la etapa IB y, en menor medida, en la etapa PostProt comparándolos con la etapa B. Lo mismo se evidenció cuando se evaluaron los valores de PLTEM (diferencia en amplitud entre EXTEM y FIBTEM) obteniéndose una correlación excelente entre el mismo y los recuentos plaquetarios (r Spearman 0.887, $p < 0.001$) (Figura 4). Por último, no se observaron diferencias significativas en el hematocrito (datos no mostrados).

Con respecto a los niveles de AT, la media de valores obtenidos en la etapa B fue de 0.56 (0.46-0.68) U/mL, hallándose sólo 6 pacientes con valores inferiores a 0.4 UI/mL. Se destaca que ninguno de los pacientes en el presente análisis recibió suplementos de AT.

En la tabla 1 se muestra un resumen de las correlaciones entre CT de PV, PC, Anti Xa y ACT evaluadas para las distintas etapas quirúrgicas. Sólo en la etapa IB, la actividad antiXa correlacionó con el CT del EXTEM (r 0.493, $p = 0.008$), ya que el 83% de aquellos con Anti Xa IB > 3.0 presentaban CT de EXTEM prolongados.

Figura 1. Evolución de los parámetros de los trazados tromboelastométricos durante las distintas etapas de las CCV evaluadas. **A)** CT y CFT del EXTEM. **B)** A5, MCF y ML del EXTEM. **C)** A5, A10 y MCF del FIBTEM.

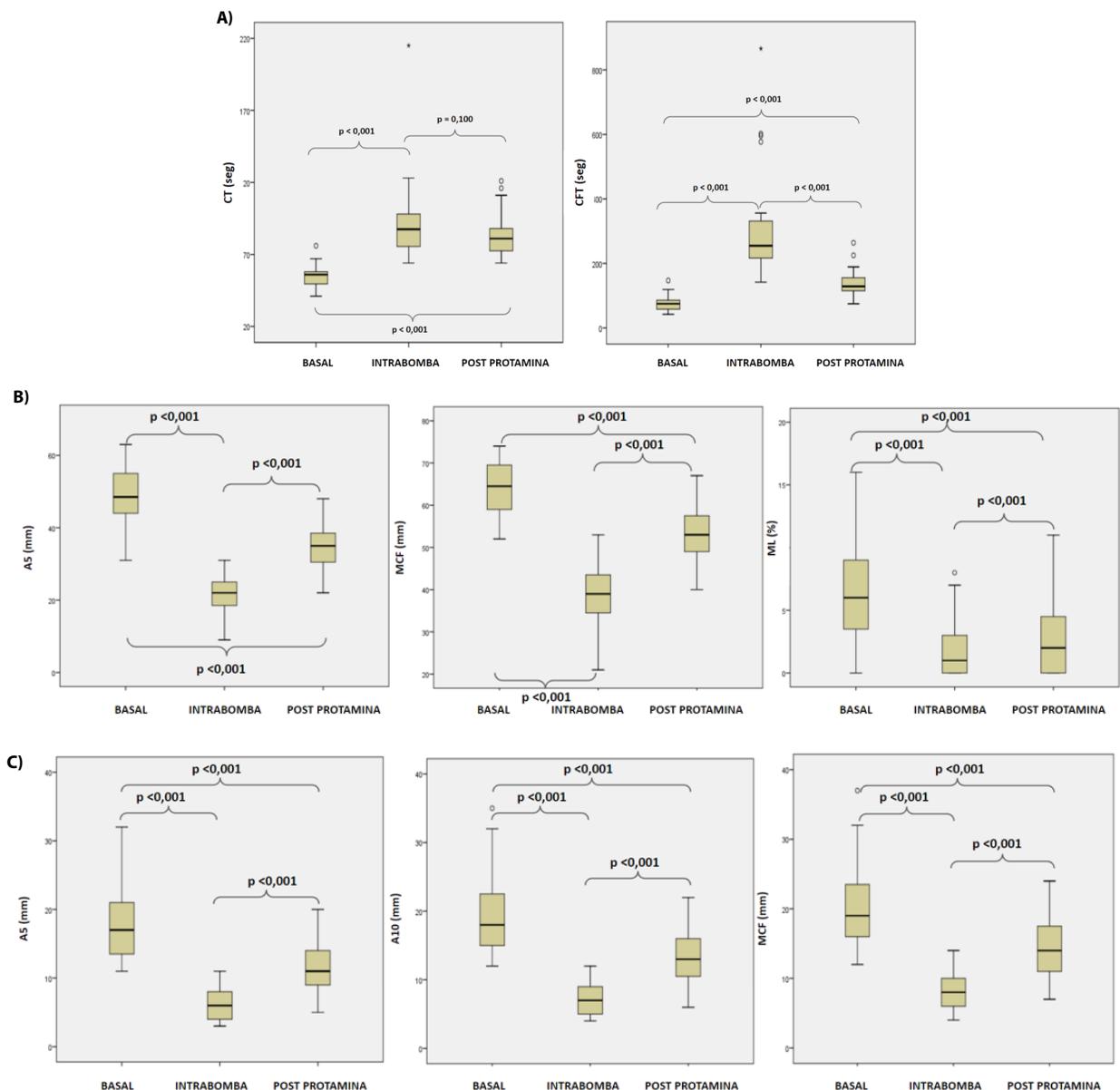


Figura 2. Evolución de los parámetros de los trazados tromboelastométricos durante las etapas intrabomba y post protamina de las CCV evaluadas. **A)** CT y CFT del HEPTEM. **B)** A5, MCF y ML del HEPTEM.

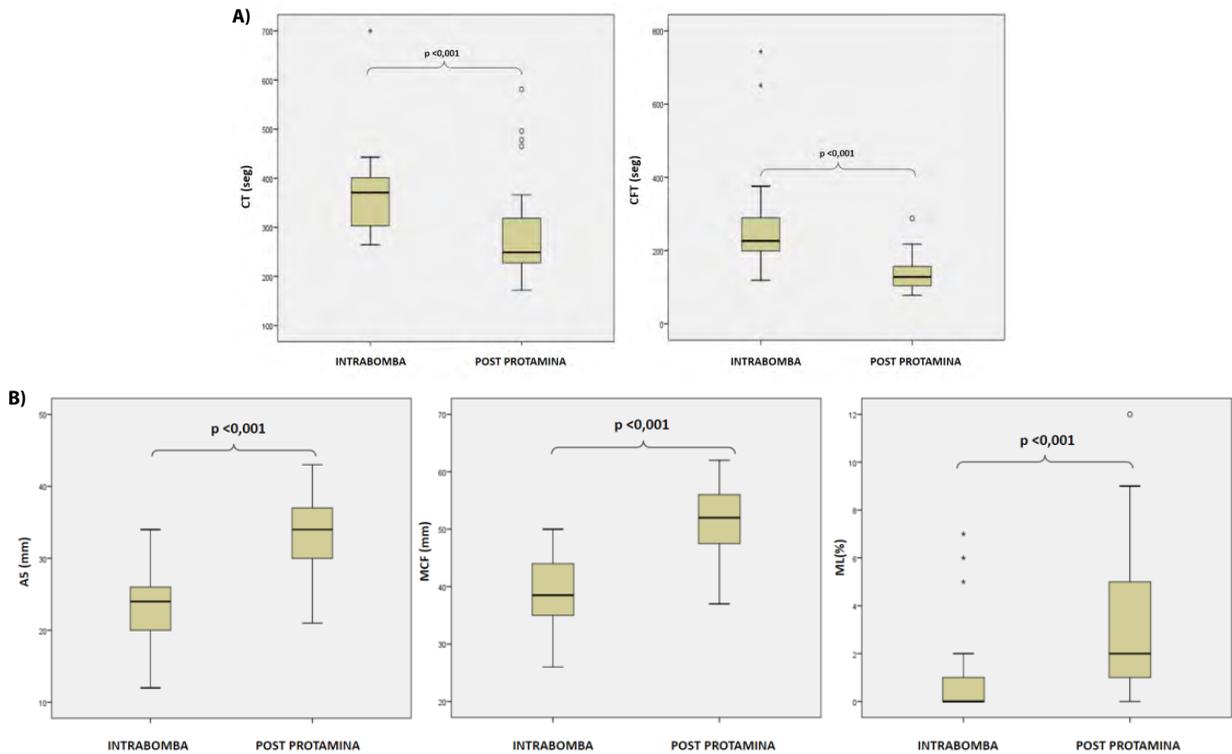
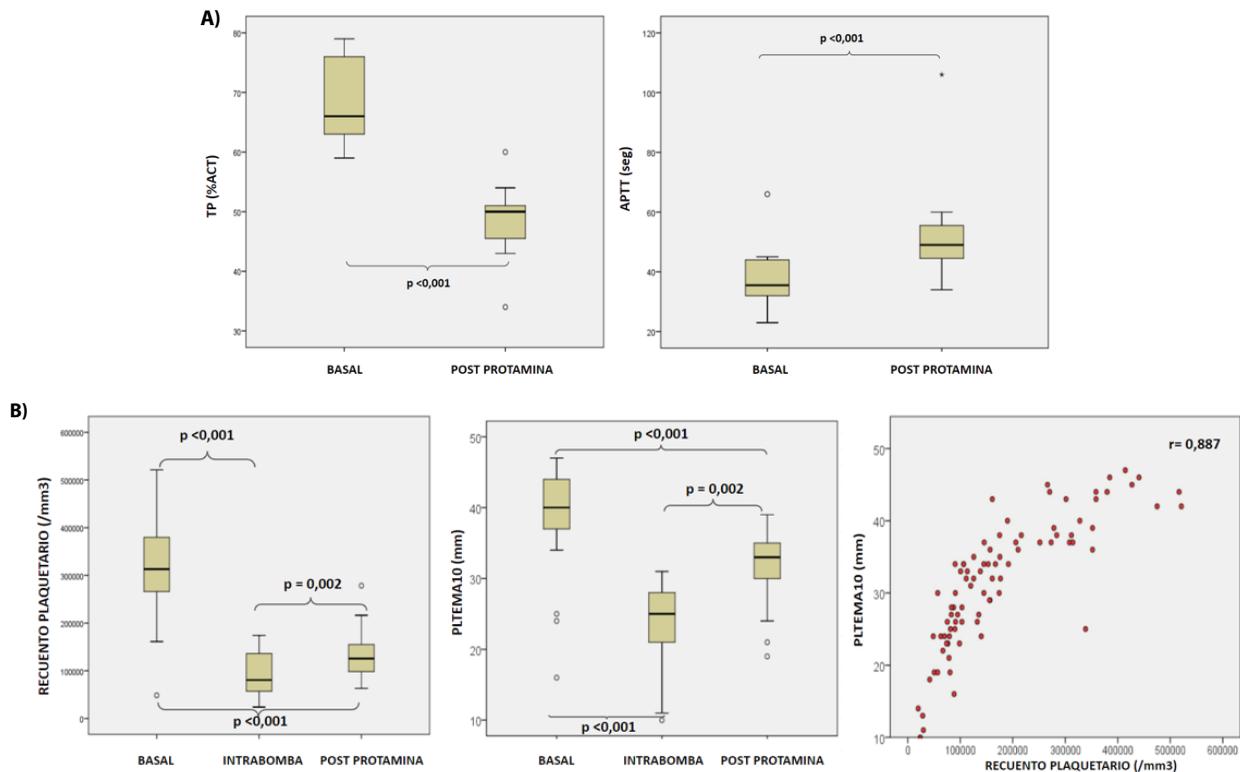


Figura 3. **A)** Evolución de las pruebas convencionales TP y APTT durante las etapas basal y post protamina de las CCV evaluadas. **B)** Evolución del recuento plaquetario, PLTEM durante las distintas etapas de las CCV evaluadas, y correlación en recuento plaquetario y PLTEM.



En la etapa PostProt, no se obtuvo correlación significativa de la antiXa con APTT y ni con el CT de INTEM o la razón HEPTEMCT/INTEMCT, sin embargo, sí la hubo con el TT evaluando la totalidad de las muestras (Tabla 1). No obstante, al evaluar los 12 pacientes con antiXa PostProt ≥ 0.2 UI/mL tanto el CT INTEM (r Spearman 0.609, $p=0.035$) como la razón HEPTEMCT/INTEMCT ($r=-0.585$, $p=0.046$) correlacionaron con la antiXa, pero no así el APTT o el ACT. Ante un AntiXa > 0.4 U, los APTT y los CT de INTEM fueron más elevados y las razones HEPTEMCT/INTEMCT inferiores a 0.8. Cabe remarcar que hubo 3 pacientes que presentaron razones HEPTEMCT/INTEMCT marcadamente superiores a 1 con actividad anti FXa cercanas a 0. Entre 10 muestras en esta etapa con antiXa $\geq 0,2$ UI/mL, 7 presentaron tiempo de trombina < 30 seg para un rango de referencia entre 13-19 seg, con niveles de fibrinógeno inferiores a 150 mg/dL en sólo 2 de ellas.

Al evaluar el efecto que tiene la presencia de heparina sobre los CT de los ensayos EXTEM e INTEM se hallaron pacientes que, aún ante concentraciones bajas de heparina (antiXa $<0,4$ UI/mL), los CT de ambos ensayos se encontraron prolongados y correlacionando entre sí (r Spearman 0.531, $p=0.008$), lo que indica que dicha prolongación no es debido a un efecto provocado por la heparina sino a un estado coagulopático del paciente, mientras que hubo pacientes que presentaron dicho estado sumado al efecto anticoagulante de la heparina con antiXa mayor a 0.4 UI/mL.

En la tabla 2 se evaluaron los CT de PV, PC, anti Xa y ACT en relación al volumen de sangrado postquirúrgico y su correlación con la concentración total

de heparina administrada.

La mediana (RIC) de sangrado postquirúrgico a las 12 h fue de 50 mL con un rango entre 28-91 mL. Dicho sangrado correlacionó significativamente sólo con el nivel de antiXa y el valor de TT de la etapa PostProt, pero no con TP, APTT o parámetros de PV. Adicionalmente, el nivel de sangrado correlacionó con la heparina total infundida, es decir cuanto mayor fue la cantidad total de heparina infundida durante la cirugía, mayor era el volumen de sangrado luego de la misma medido a las 12 horas.

Discusión

Si bien nuestra institución no es un hospital pediátrico, una parte de las CCV realizadas son pediátricas, y dentro de éstas, muchas son realizadas en neonatos. Es por esta razón que, junto con los anestesiólogos involucrados en CCV pediátrica y neonatal, se consensuó realizar un protocolo del manejo hemostático de estos pacientes un poco más detallado, tanto en la solicitud de pruebas de laboratorio convencionales como de tromboelastometría rotacional.

La cirugía cardíaca pediátrica está asociada a sangrado y a requerimientos transfusionales sustanciales, debido a diversos factores fisiológicos como peso, edad gestacional, inmadurez del sistema hemostático así como también factores patológicos, como el diagnóstico morfológico y el grado de cianosis entre otros y, por último, factores quirúrgicos, como el grado de hemodilución y de alteraciones hemostáticas inducidas por el uso y la duración de CEC, sumado a la complejidad del procedimiento quirúrgico⁽²⁾.

Tabla 1. Resumen de las correlaciones entre CT de PV, PC, Anti Xa y ACT evaluadas para las distintas etapas quirúrgicas. NS: no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Significancia: $p<0,05$).

	Basal		Intrabomba				Post protamina									
	CT INTEM		CT EXTEM		ACT		CT INTEM		CT HEPTEM		Razón HEPTEMCT /INTEMCT		ANTIXa		ACT	
Correlación Spearman	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
APTT	0,558	0,005					0,734	<0,001	0,678	<0,001	-0,396	0,05			0,715	<0,001
TT													0,554	0,006		
TP															-0,675	0,002
AntiXa			0,493	0,008	0,572	<0,001	0,212	NS			-0,238	NS			-0,115	NS
ACT	0,499	0,007					0,689	<0,001	0,512	0,013	-0,322	NS				

Tabla 2. Correlación de la cantidad de heparina administrada y del sangrado postquirúrgico con los CT de PV, PC, Anti Xa y ACT. NS: no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Significancia: $p < 0,05$).

	AntiXa CEC		AntiXa post protamina		APTT post protamina		TT post protamina		TP		Fibrinógeno		Recuento plaquetario		ACT post protamina		CT INTEM post protamina		Razón HEP-TEMCT /IN-TEMCT		Sangrado POSTQX (12 h)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Heparina total en CEC	0,081	NS	0,222	0,043	0,118	NS	0,392	0,097							-0,088	NS	0,044	NS	-0,232	NS	0,459	<0,001
Sangrado PostQX (12 h)	0,266	NS	0,416	<0,001	-0,034	NS	0,452	0,06	0,323	NS	-0,292	NS	-0,418	0,075	-0,27	NS	0,086	NS	-0,124	NS		

Debido a que estos pacientes presentan un sistema de coagulación todavía inmaduro al momento de la cirugía, es esperable obtener tiempos de coagulación tanto en PC o PV prolongados. Focalizando en los resultados obtenidos a partir del análisis de las muestras de estos pacientes con la tromboelastometría rotacional, existen diferencias significativas en los CT de los distintos ensayos realizados, en particular del EXTEM, cuando se comparan las diferentes etapas quirúrgicas, siendo el más prolongado, el medido durante la etapa IB. Es durante esta etapa en donde el paciente es colocado en CEC y sometido a una gran hemodilución, y ésta última puede ser muy marcada en este tipo de pacientes de bajo peso corporal, convirtiéndose en uno de los factores que predisponen a una coagulopatía debido a la adición de cristaloides junto con la pérdida de sangre⁽²⁾.

De manera similar a los CT, las amplitudes (firmeza del coágulo formado) a distintos tiempos también se vieron afectadas a lo largo de la intervención quirúrgica. Las más disminuidas fueron las obtenidas nuevamente durante la etapa IB. Debido a que durante esta etapa no se pueden realizar PC como TP, APTT y dosaje de fibrinógeno por la elevada concentración de heparina que se utiliza durante esa fase, no se pudo llevar a cabo una correlación entre dichas pruebas con la tromboelastometría rotacional. Las PC se encontraron alteradas, observándose disminución del TP y prolongación del APTT, en la etapa PostProt con respecto a la B. Esto se puede atribuir al grado de consumo y sangrado que sufrió el paciente durante la cirugía con CEC, lo que lleva al consumo de diferentes factores procoagulantes y de fibrinógeno.

Uno de los desafíos que se presentan a la hora de realizar una CCV pediátrica y más aún neonatal, es la anticoagulación que se le realiza al paciente para colocarlo en CEC, debido a todos los factores anteriormente descritos. Es por esta razón que se adicionó al protocolo de monitoreo el AntiXa. Este dosaje fue realizado en distintos momentos de la cirugía: post heparinización inmediata (PostHep), IB y PostProt. Cabe aclarar que durante la PostHep sólo se realizó el antiXa, pero no hubo solicitud de PV ni PC.

El reactivo EXTEM tiene en su composición un inhibidor de heparina hasta 5 UI/mL (unidades sulfato de protamina que equivaldrían a 7.5 u 8 U anti Xa), por lo que, hasta esa concentración, la heparina no debería afectar el CT de este ensayo, convirtiéndolo en uno de mucha utilidad durante la etapa IB a diferencia del INTEM, el cual presenta una gran sensibilidad a la presencia de dicho anticoagulante. En el presente estudio, cuanto mayor fue la antiXa, en muchos casos sobrepasando el nivel de inhibición que presenta el EXTEM, mayor era el grado de prolongación del CT. Por otro lado, hemos encontrado que, durante la etapa PostProt, cuanto mayor era la antiXa, mayor era la prolongación del APTT y menor la razón HEPTEMCT/INTEMCT, lo cual es esperable debido a la sensibilidad del APTT así como la del INTEM a la heparina, siendo dicha prolongación del CT corregida en el HEPTEM, el cual presenta un inhibidor de heparina hasta 10 UI/mL. Uno de los análisis más relevantes o interesantes en este trabajo fue evaluar el efecto de la heparina sobre el CT del EXTEM y del INTEM cuando se compara el grado de prolongación de uno versus el otro. Pudimos ver que aún a concentraciones bajas

de heparina (antiXa <0,4 UI/mL), las cuales fueron medidas durante la etapa PostProt, una gran cantidad de CT tanto del EXTEM como del INTEM se encontraban prolongados. Este hallazgo da la pauta de que dichas prolongaciones no se deben a un exceso de heparina sino a la probable falta de factores procoagulantes, situación fisiológica en este tipo de pacientes que, además, se ve agravado por la misma cirugía. Esta sospecha se puede confirmar mediante la realización de los ensayos INTEM y HEPTTEM, ya que, al calcular la razón HEPTTEMCT/INTEMCT, si la misma es >0,8 indica ausencia de HNF.

En el caso del EXTEM, el hecho de saber que el reactivo presenta un inhibidor de heparina hasta una determinada concentración es de utilidad a la hora de determinar si la prolongación de su CT es debida o no a la presencia de ese anticoagulante. Un número bajo fueron los pacientes que presentaron en la etapa PostProt valores de antiXa >0,4 UI/mL. En estos casos se puede hipotetizar que ellos presentaban un efecto de heparina residual sumado a una coagulopatía, ya que el grado de prolongación del CT en ambos ensayos superaba lo esperado para atribuirlo sólo a un efecto de heparina, sobre todo en el EXTEM.

Un hallazgo llamativo fue que, en la etapa PostProt, si bien los niveles de antiXa de ciertas muestras eran bajos pero no despreciables (>0.2 UantiXa/mL), los tiempos de trombina obtenidos presentaban una prolongación en menor magnitud a la esperada para ese nivel de antiXa debida HNF, siendo la mayoría tiempos ligeramente prolongados. Además, esa actividad anti Xa residual no correlacionó ni con APTT o ACT. Ello hace pensar que probablemente esa actividad anti Xa obtenida luego de la reversión con protamina, puede tratarse de especies de heparina de menor peso molecular presentes en la HNF infundida, las cuales son sólo parcialmente revertidas por protamina. Esto explicaría que sean detectadas en el ensayo antiXa, pero en menor medida por el TT, es decir que se trate de especies que presenten una actividad anti FXa superior a una actividad antitrombina. Esta observación del poco reflejo de la actividad anti Xa medida al efecto sobre TT, APTT o ACT, podría también estar, al menos, parcialmente asociada a lo reportado por Newall y col⁽¹³⁾ sobre una mayor actividad anti FXa comparada con anti FIIa observada en pacientes menores de 1 año de edad post bolo de HNF, presentando una relación

cercana a 2 a los 15-20 min de la infusión, y disminuyendo a una relación de 1.0 a las 2 horas.

Considerando que esa actividad anti Xa residual en el PostProt correlacionó con la cantidad total de heparina infundida y con el volumen de sangrado postoperatorio inmediato, es probable que la determinación de antiXa sea de ayuda a la hora de monitorear de una forma más precisa tanto la heparinización como su reversión, lo cual conlleva un mayor desafío en pacientes neonatos debido a una farmacocinética más compleja que en el resto de la población. Tener a disposición este ensayo, y combinándolo con PV y PC, representaría una estrategia a la hora de evitar un mayor sangrado.

Con respecto al presente trabajo podemos destacar como fortaleza el análisis minucioso de todos los parámetros de los ensayos realizados del protocolo previo y de las prácticas agregadas, así como la medición de antiXa en 3 o 4 etapas, y del HEPTTEM en la etapa IB, que permiten una mejor comprensión de los mecanismos que están involucrados y afectados en la CCV de neonatos. Como principal debilidad, debemos hacer referencia al número de pacientes evaluados a la hora de llegar a conclusiones definitivas que, si bien es bastante alto dado el tipo particular de pacientes incluidos, es bajo en términos estadísticos, sumado al diseño observacional retrospectivo del estudio, que no evaluó cambio de conductas en los procedimientos de heparinización en quirófano.

Conclusión

Debido a que se trata de pacientes más complejos de abordar quirúrgicamente por ser neonatos que presentan tamaño y peso corporal mucho más bajos que el resto de la población, la utilización de PV y su correcta interpretación en las diferentes etapas quirúrgicas con el agregado de pruebas adicionales como la medida de antiXa, pueden ayudar en el monitoreo hemostático durante la cirugía. Destacar que, en la etapa IB, una prolongación de CT del EXTEM a concentraciones de antiXa superiores a 7-8 UI/mL, que superan la capacidad inhibitoria de heparina presente en el reactivo y, en la etapa PostPro, que el nivel de antiXa residual se correlaciona positivamente con el nivel de sangrado, hacen de dichas pruebas herramientas de gran utilidad.

El control de la antiXa le permitió al grupo médico tratante llevar un mejor registro de la anticoagulación

con heparina durante la CEC y, a partir de esta información, continuar con este protocolo con el fin de evitar excesos en la cantidad de heparina infundida, que podría asociarse a mayores sangrados.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Haas T, Spielmann N, Mauch J et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plas-matic coagulation testing in paediatric surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(1):36-41.
2. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM et al. Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery: A Review. *Anesth Analg*. 2018 Oct;127(4):1002-1016.
3. Dennhardt N, Sümpelmann R, Horke A et al. Prevention of postoperative bleeding after complex pediatric cardiac surgery by early administration of fibrinogen, prothrombin complex and platelets: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Dec 18;20(1):302.
4. Scott JP, Niebler RA, Stuth EAE et al. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018 Jul;9(4):424-433.
5. Oswald E, Stalzer B, Heitz E et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105(6):827-35.
6. Oladunjoye OO, Sleeper LA, Nair AG et al. Partial thromboplastin time is more predictive of bleeding than anti-Xa levels in heparinized pediatric patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jul;156(1):332-340.e1.
7. Vorisek CN, Sleeper LA, Piekarski B et al. High-dose heparin is associated with higher bleeding and thrombosis rates in pediatric patients following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Oct;158(4):1199-1206.
8. Thom KE, Hanslik A, Male C. Anticoagulation in children undergoing cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Oct;37(7):826-33.
9. Arnold PD. Coagulation and the surgical neonate. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jan;24(1):89-97.
10. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B et al. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):244-7.
11. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG et al. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7-8):861-8.
12. Theodoraki M, Sokou R, Valsami S et al. Reference values of thrombolastometry parameters in healthy term neonates. *Children (Basel)* [Internet]. 2020;7(12):259.
13. Newall F, Ignjatovic V, Johnston L et al. Age is a determinant factor for measures of concentration and effect in children requiring unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 2010;103:1085-1090.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.