

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**ESTUDIOS DE COAGULACION
EN CIRUGIA EXTRACORPOREA**

1. Heparinización y neutralización con protamina

JAVIER PIZZUTO,* † JOSÉ GONZÁLEZ-LLAVEN, ‡
RAYMUNDO MOLANO, ‡ MA. DE LA PAZ REYNA, §
CÉSAR RODRÍGUEZ-GILABERT § y XAVIER PALACIOS-MACEDO §

Se presenta un estudio de los procesos de coagulación en 12 pacientes con diversas cardiopatías, sometidos a cirugía de corazón bajo circulación extracorpórea en forma consecutiva, con el propósito de precisar tanto la actividad anticoagulante de diferentes dosis de heparina empleadas durante el periodo de perfusión, como su grado de neutralización con protamina.

De acuerdo con los resultados de esta primera comunicación, que mostraron adecuada anticoagulación y neutralización con protamina, así como la ausencia de sangrado anormal por esta causa en todos los casos, se puede considerar que dosis de heparina de 2.3 a 3 mg./Kg. de peso corporal y su neutralización con una sola aplicación de protamina a razón de 1 a 1 o de 1.5 a 1, miligramo por miligramo, son las más recomendables.

Se hace notar que por lo menos en una forma evidente, no se observó en ningún caso el llamado rebote

* Académico numerario.

† Hospital General.

§ Hospital de Enfermedades del Tórax, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 1 Resumen de los casos estudiados

Número	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Operación	Tipo de bomba y oxigenador	pH arterial	Perfusión final	Hematócrito arterial		Tiempo de perfusión (min.)	(mg./Kg.)	(H:P)	Sangrado anormal tras y postoperatorio
								Antes	Final				
1	59	M	Cardiopatía isquémica. Aneurisma ventricular	Resección de aneurisma	American Optical (A.O.) Bentley	7.65	7.46	34	30	65	2.3	1.5:1	No
2	38	F	Cardiopatía reumática. Hipertensión arterial. Diabetes mellitus	Comisurotomía mitral abierta	Kimray Zudhi	—	—	—	—	59	3.0	1:1	Sí
3	45	M	Cardiopatía reumática	Prótesis mitral	A.O. Bentley	7.36	7.47	42	31	91	2.7	1.5:1	No
4	39	M	Cardiopatía reumática	Doble prótesis	Kimray Zudhi	7.41	7.37	—	34	83	2.7	1:1	No
5	22	F	Cardiopatía reumática. Probable cirrosis hepática. Anemia secundaria	Comisurotomía mitral	A.O. Bentley	7.28	7.21	35	35	40	2.7	1.5:1	No

6	—	F	Cardiopatía reumática. Veno-injerto mitral	Prótesis mitral	A.O. Bentley	7.54	7.52	42	—	56	3.0	1.5:1	No	No
7	25	F	Cardiopatía reumática. Veno-injerto. Tromboembolias pulmonares. Diabetes mellitus	Prótesis mitral	A.O. Bentley	7.43	7.43	46	36	76	2.3	1:1	No	No
8	33	M	Cardiopatía reumática. Probable cirrosis hepática	Prótesis mitral y aórtica	A.O. Bentley	—	—	—	—	—	2.7	1.5:1	No	No
9	24	M	Cardiopatía reumática. Prótesis aórtica	Nueva prótesis aórtica	A.O. Bentley	7.42	7.40	43	34	105	2.7	1:1	No	No
10	—	M	Cardiopatía isquémica	Bypass aorto-coronario	A.O. Bentley	7.36	7.43	41	—	104	2.7	1.5:1	No	No
11	—	M	Cardiopatía reumática	Prótesis mitral y aórtica	A.O. Bentley	7.47	7.25	—	—	140	2.7	1:1	No	No
12	—	F	Comunicación interauricular	Cierre de comunicación	A.O. Bentley	7.46	7.45	42	33	17	2.7	1.5:1	No	No

heparínico y se discute la utilidad de un posible nuevo efecto del sulfato de protamina.

Las alteraciones de la coagulación observadas en este trabajo, son en términos generales las mismas comunicadas por otros autores.

No obstante la experiencia que existe en la actualidad para el manejo de los pacientes sometidos a circulación extracorpórea, aún no se ha logrado aclarar con suficiente precisión el origen de algunos de los episodios de sangrado que suelen aparecer en el postoperatorio de estos enfermos.¹⁻¹⁶

En vista de que la dosis de heparina y su neutralización con protamina, representan tal vez la causa más frecuente de los accidentes hemorrágicos en estos casos ^{4, 8, 9, 13, 20} el propósito de este trabajo se encaminó a precisar la actividad anticoagulante durante el periodo de perfusión y el grado de neutralización con protamina, además de estudiar los episodios hemorrágicos si aparecían, tratando de aclarar su causa y su mejor tratamiento.

Material y métodos

Se estudiaron al azar a 12 pacientes (cuadro 1) que fueron sometidos a cirugía de corazón bajo circulación extracorpórea en forma consecutiva, de acuerdo al programa formulado de antemano por el Servicio de Cirugía de Corazón del Hospital General del Centro Médico Nacional. Los diagnósticos establecidos fueron: valvulopatía reumática en 9 casos, cardiopatía isquémica en 2 y cardiopatía congénita del tipo de la comunicación interauricular en un caso. Las intervenciones quirúrgicas realizadas fueron: implantación de prótesis mitral o aórtica sola

en 4 casos, implantación de doble prótesis mitral y aórtica en 2, implantación de doble prótesis mitral y tricuspídea en 1, comisurotomía mitral abierta en 2, cierre de comunicación interauricular en 1, puente venoso aorto-coronario anterior en 1 y resección de aneurisma ventricular en un caso. Cuando los pacientes estaban tomando anticoagulantes bucales, éstos se suspendieron por lo menos 5 días antes de la intervención quirúrgica.

El equipo empleado para la circulación extracorpórea, elegido también al azar, fue de dos tipos: uno con bomba tipo American Optical y oxigenador tipo Bentley en 10 casos y otro con bomba tipo Kimray y oxigenador tipo Zudhi en 2 casos. El primer equipo se llenó con Normosol,[®] manitol, bicarbonato de sodio, sangre total compatible entre sí y con el paciente, cloruro de calcio y heparina; el segundo, solamente con solución glucosada al 5 por ciento. Esto se hizo con el objeto de llevar el hematócrito total a 25 por ciento, el flujo sanguíneo a más de 2.2 litros/m² y para producir una moderada hipotermia.

Con objeto de valorar la actividad de diferentes dosis de heparina y protamina, motivo principal del trabajo, se emplearon tres dosificaciones de heparina (2.3, 2.7 y 3.0 mg./Kg. de peso corporal) y 2 de protamina, según los miligramos de heparina total, usando miligramo a miligramo (1:1) y 1.5 mg. a 1 mg.

La heparina se aplicó al iniciar la perfusión y cuando ésta se prolongó más de

60 minutos, se usó entonces una dosis extra que fue la mitad de la dosis inicial. Al terminar la perfusión se administró la protamina en una sola aplicación y a las dosis mencionadas (5 casos 1 a 1 y 3 casos 1.5 a 1). El tiempo total de perfusión varió de 17 minutos a 2 horas con 20 minutos. En todos los casos, excepto en el número 11, la perfusión se llevó a cabo bajo hipotermia moderada, que osciló de 30 a 32 grados centígrados.

Para el estudio de la coagulación se empleó una extensa batería de pruebas (cuadro 2), de acuerdo con los métodos establecidos en el Servicio de Hematología del Hospital General, que abarcaron el estudio de los sistemas vascular, plaquetario y plasmático. Se tuvo especial cuidado en incluir las pruebas necesarias para la identificación de anomalías, tanto en la formación del coágulo y en su destrucción, como para poder identificar la presencia del síndrome de hipercoagulabilidad. Igualmente se incluyó el tiempo de coagulación en vidrio y el uso de las diluciones del plasma enfermo con uno normal y con solución salina, de los tiempos de protrombina, tromboplastina parcial y trombina, especialmente los dos últimos, para poder precisar la correcta anticoagulación de las diferentes dosis de heparina empleadas, así como su adecuada neutralización con protamina a las dosis ya mencionadas. Se consideró como dosis suficiente de heparina durante el periodo de perfusión, aquella que pudiera prolongar a tal grado los tiempos de trombina y de tromboplastina parcial activada con caolín, que no pudieran ser corregidos si se repetían las mismas pruebas diluyendo el plasma del enfermo con uno normal hasta la dilución de 1:8. Se eligió esta dilución porque en el trata-

Cuadro 2 Pruebas de coagulación empleadas ²⁶

<i>A. Del sistema vascular y plaquetario</i>	
Tiempo de sangrado (Ivy)	
Tolerancia a la aspirina	
Retracción porcentual del coágulo	
Consumo de protrombina	
Cuenta de plaquetas	
Agglutinabilidad plaquetaria	
Factor 3 plaquetario	
<i>B. Del sistema plasmático</i>	
Tiempo de coagulación (vidrio y silicón)	
Tiempo de protrombina	} con diluciones
Tiempo de tromboplastina parcial	
Tiempo de trombina	
Lisis de la euglobulina	
Dosificación de fibrinógeno	
Dosificación de factores II, V, VII y X, VIII y XIII	
Generación de trombina	
Antitrombina III	
Criofibrinógeno	
Fibrina en plasma	
Fi-test	
Precipitación con protamina	
Dosificación de productos líticos	

miento heparínico de los casos con síndrome de hipercoagulabilidad, las respuestas han aparecido con dosis menores.¹⁷

Las pruebas completas de coagulación sólo se practicaron el día previo a la operación y al día siguiente, en vista de lo numeroso y lo complicado de algunas de ellas y con el objeto de poder determinar previamente las anomalías que pudieran impedir la adecuada actividad de la heparina o de la protamina o bien para precisar las que pudieran aparecer al día siguiente de la operación y que fueran causa de sangrado postoperatorio.

La toma de muestras para este estudio se hizo en 7 etapas, las 2 ya mencionadas con las pruebas completas y 5 más para el estudio del acto quirúrgico previamente dicho, que fueron: una antes de la heparinización para iniciar la perfusión; al prolongar la perfusión cuando ésta du-

raba más de 60 minutos, tomando la muestra antes de la segunda dosis de heparina; al final de la perfusión o sea inmediatamente antes de administrar la protamina y después de 30 minutos y de 4 horas de haberse aplicado la protamina.

En el estudio de estas 5 muestras se empleó sólo una parte de las pruebas mencionadas previamente, encaminadas tan sólo a proporcionar la información buscada, es decir, detectar la actividad anticoagulante y la presencia de cualquier defecto que pudiera ser el responsable de sangrado.

Vale la pena mencionar que el estudio de coagulación se hizo en cada caso, sin conocer ninguna de las diferentes variables técnicas mencionadas, así como tampoco la evolución trans y postoperatoria de cada uno de los pacientes. Además, todas las pruebas de coagulación se hicieron por duplicado, tanto las propias del paciente como las del testigo, que se procesaron simultáneamente en todas las pruebas y en todos los casos.

Resultados

El resultado de la heparinización y de su neutralización con protamina, independientemente del equipo usado y de las dosis de heparina y protamina empleadas, fue muy satisfactorio en todos los casos.

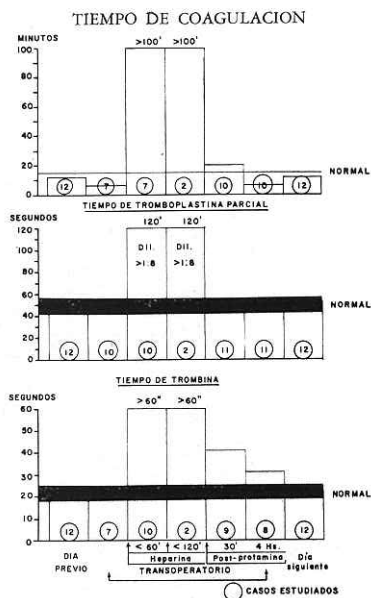
Como se ha mencionado, las pruebas usadas para este fin fueron principalmente los tiempos de tromboplastina parcial o T.T.P., el tiempo de trombina o T.T., y el tiempo de coagulación en tubos de vidrio no siliconizado, ya que con las dos primeras se ha tenido mucha experiencia en el Servicio de Hematología para el manejo heparínico de los síndromes de hipercoagulabilidad para determinar pre-

cisamente cuál es la dosis útil de heparina para estos casos.¹⁷ Igualmente han sido empleadas por otros autores para el control de la terapéutica heparínica en general, con muy buenos resultados.¹⁸⁻¹⁹

Como se puede ver en la figura 1, que representa el promedio de todos los casos estudiados en las siete diferentes etapas del estudio, la prolongación del T.T.P. fue mucho mayor al esperado como útil, ya que no solamente estuvo muy prolongado, sino que haciendo la dilución del plasma enfermo hasta 1:8 con uno normal en todos los casos y en algunos hasta 1:16 y 1:32, no se obtuvo la corrección. Por lo tanto, la anticoagulación fue adecuada para los fines del estudio en todos los casos. Igualmente se pudo observar que la neutralización con protamina fue adecuada, ya que no sólo se normalizó rápidamente la actividad heparínica, sino que se mantuvo normal hasta el día siguiente de la operación. Llamó la atención no haber observado el llamado rebote heparínico, que suele aparecer de los 100 minutos a las 9 horas después de la neutralización con sulfato de protamina.^{9, 20}

Cosa semejante se puede decir del tiempo de coagulación en tubos de vidrio no siliconizado (fig. 1), en donde el tiempo de coagulación se prolongó en todos los casos en por lo menos más de 10 a 15 veces el valor del previo del día anterior o inmediato respectivamente, para normalizarse después, sin observarse tampoco el rebote heparínico mencionado.

En relación al tiempo de trombina (figura 1) que es sin duda la prueba más sensible para detectar actividad heparínica o de cualquier otra actividad antitrombínica en general, los resultados fueron también muy satisfactorios, ya que la prolongación del T.T. no fue corregida tam-



1 Efecto heparínico en cirugía extracorpórea.

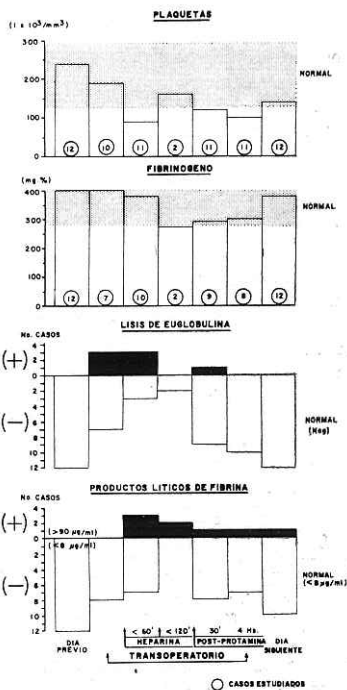
poco con diluciones hasta el 1:8. No se observó tampoco el rebote heparínico. Sin embargo, la normalización fue más lenta que en las dos pruebas anteriores, posiblemente debido a su mayor sensibilidad antitrombínica que le es característica.

Para mayor apoyo de estos resultados, la aparición de sangrado sólo ocurrió en un caso (en el postoperatorio inmediato del caso No. 2), que se corrigió rápidamente con la transfusión de sangre fresca. Dicho sangrado fue producido por trombocitopenia yatrógena grave, debida a la sobretransfusión con sangre de banco desprovista de plaquetas y que fue necesario hacer debido a un accidente quirúrgico de hemostasis durante la perfusión.

COAGULACIÓN EN CIRUGÍA EXTRACORPÓREA

En relación con las otras anomalías de la coagulación observadas en este estudio (fig. 2) se puede decir que fueron esencialmente las mismas que han sido informadas por la mayoría de los autores.^{1-8, 13} Es decir, descenso de plaquetas y de fibrinógeno^{2, 3, 6-8, 13} y la posible aparición de fibrinólisis primaria anormal^{1, 6, 7, 13} y del síndrome de hipercoagulabilidad.^{1, 4-6, 13}

Como se puede ver en la figura 2, la trombocitopenia más grave ocurrió en to-



2 Alteraciones de la coagulación en circulación extracorpórea.

dos los casos precisamente durante la perfusión, como ya ha sido señalado por otros autores,^{2, 3, 6, 13} para normalizarse posteriormente. Al día siguiente de la operación, 7 casos tenían sus plaquetas en cifras normales y 5 conservaban cifras moderadamente bajas, oscilando de 60 000 a 108 000 (casos 2, 4, 6, 7 y 11).

En relación con el fibrinógeno, éste también descendió pero en forma menos notoria que las plaquetas (fig. 2), ya que la dosificación más baja de todo el estudio fue de 190 mg. por ciento. Sin embargo, esto puede ser sólo aparente, ya que debe tomarse en cuenta que la mayoría de los casos tenían antes de la operación fibrinógeno normal o alto y cuatro lo mostraban anormalmente elevado (casos 1, 5, 8 y 11). Por lo tanto, el descenso en realidad sí fue significativo. Llamó la atención que la baja de fibrinógeno no hubiera ocurrido como con las plaquetas durante la perfusión, sino después de la inyección de protamina.

Cuando se estudió la lisis de la euglobulina, se encontró que esta fue positiva en 6 pacientes (fig. 2): tres durante la toracotomía (casos 5, 11 y 12), tres durante la perfusión (casos 1, 3 y 12) y dos a los 30 minutos de aplicada la protamina (casos 5 y 8). De los seis casos positivos, cinco fueron distintos y solamente dos repitieron durante la toracotomía y la perfusión (caso 12) y después de la protamina (caso 5).

La dosificación de los productos líticos de fibrina (P.L.F.) por el método de Merskey,²¹ que es sin duda el método más exacto y sensible descrito hasta ahora para el diagnóstico del síndrome de hipercoagulabilidad se encontró anormal en 4 casos (8, 9, 11 y 12). En uno de ellos (11); aparecieron los P.L.F. elevados

desde la prolongación de la perfusión, en donde coincidió con un defecto técnico, hasta el día siguiente de la operación, con la característica, al igual que en los otros 3 casos, de estar parcial o totalmente compensado el síndrome de hipercoagulabilidad con plaquetas y fibrinógeno normales o casi normales. En otro caso (9) los productos líticos persistieron durante la perfusión y la prolongación de esta misma, para desaparecer posteriormente en forma espontánea. En el caso 8, llamó la atención que mostrando desde un día antes de la operación alteraciones compatibles con la existencia del síndrome de hipercoagulabilidad por la presencia de actividad antitrombínica (T. T. prolongado), con lisis de la euglobulina negativa, factor VII disminuido, F3P y fibrinógeno elevados y precipitación con protamina 1:20 positiva, pero con productos líticos negativos y con el antecedente de lesiones valvulares cardíacas muy importantes, hepatomegalia y anormalidad en las pruebas de funcionamiento hepático, dichas anormalidades hayan persistido hasta la heparinización, que fue cuando aparecieron los productos líticos elevados (736 ug./ml.), y que luego todo se hubiera normalizado, dando la impresión de que la heparinización hubiese sido responsable de la corrección de este defecto. Finalmente, en el cuarto caso (12) los productos líticos aparecieron únicamente en el periodo de perfusión y sin causa aparente conocida.

Discusión

Una de las condiciones elementales para la cirugía de corazón con circulación extracorpórea, es la completa inhibición de la coagulación sanguínea, pero con la

característica de poder hacerla rápida y fácilmente reversible después del periodo llamado de perfusión o *bypass* cardiopulmonar. Hasta ahora, la heparina es la única droga capaz de tal efecto, ya que no solamente no es tóxica al organismo, sino que su actividad anticoagulante es de rápida aparición y neutralización. Las dosis más usadas con este propósito han oscilado de 1 a 10 mg./Kg. de peso corporal, siendo 2 a 3 mg./Kg. las que han dado los resultados más satisfactorios.² La duración del efecto heparínico circulante disminuye rápidamente durante las primeras dos horas y luego el descenso es mucho más lento.

La neutralización de la heparina es también necesaria después de la perfusión, para restaurar a lo normal el proceso homeostático de la coagulación. Con este fin se ha usado principalmente el sulfato de protamina a dosis variables, el cual neutraliza la actividad heparínica al cabo de cinco minutos de administrado.

La neutralización incompleta o inadecuada de la heparina, que mantiene la sangre hipocoagulable en el postoperatorio de estos casos, es motivo de complicación hemorrágica que en ocasiones puede poner en peligro la vida del paciente. Desde hace varios años, Hyum y col.²² informaron la aparición del mismo fenómeno, o sea la hipocoagulabilidad por anticoagulante, pero después de haberse neutralizado la heparina, llamándolo "rebote heparínico". Según Erick y Brögli,²⁰ dicho rebote se debe a inactivación de la protamina inyectada, a consecuencia de un factor plasmático que la inactiva, dejando libre nuevamente a la heparina, responsable finalmente del rebote. Se ha mencionado además que esta inactivación depende de la temperatura, ya

que a 4° C. no ocurre y a los 37° C. tiene su efecto máximo. Se piensa que dicho factor plasmático sea una enzima proteolítica que actúa como protaminasa y que sólo lo hace sobre el sulfato y no sobre el cloruro de protamina,²⁰ debido a mecanismos hasta ahora desconocidos. Con esta suposición, Frick y Brögli²⁰ descartaron las otras explicaciones, como la liberación de la heparina absorbida por los eritrocitos y plaquetas durante la hemólisis mecánica de la perfusión²³ o bien la recirculación de la heparina procedente del espacio extravascular²⁴ y otras.

El sangrado postoperatorio de los pacientes sometidos a estas intervenciones quirúrgicas, debido a una alteración del mecanismo de la coagulación, suele ser una complicación, aunque menos frecuente en la actualidad (6 a 7 por ciento según Cachera y Dubost¹⁵), lo suficientemente importante para mencionarse, ya que puede poner en peligro la vida del enfermo. Las causas que lo pueden producir son múltiples, pero se pueden resumir en cuatro: a) sangrado por sobredosis de heparina, ya sea a consecuencia de una cantidad excesiva propiamente dicha, o bien durante el llamado "rebote heparínico";^{9, 12, 20, 22} b) por fibrinólisis anormal primaria,^{1, 6, 7, 12, 13} con alteración de la coagulación tanto por proteólisis de los factores plasmáticos como por la presencia en plasma de los productos líticos del fibrinógeno; c) por desarrollo del síndrome de hipercoagulabilidad, con el consecuente consumo de factores de la coagulación y la liberación de los P.L.F.^{1, 4-6, 13;} d) finalmente por la mezcla de dos o tres de las causas anteriores.

En relación con el presente trabajo, los resultados obtenidos en la primera parte del estudio fueron muy satisfactorios, ya

que con las dosis de heparina empleadas, la anticoagulación fue adecuada tanto durante la primera parte de la perfusión, como en los dos casos en donde se estudió la prolongación de ella (9 y 11). Esto se pudo comprobar por la presencia de la actividad heparínica circulante en niveles superiores a los encontrados en otra publicación¹⁷ como terapéuticos del síndrome de hipercoagulabilidad. Es decir, que el T.T.P. y el T.T. estuvieran tan prolongados que la dilución de su plasma con uno normal hasta 1:8 en todos los casos, y en los que se hicieron hasta 1:16 ó 1:32, no se corrigieran. O bien, por lo prolongado del tiempo de coagulación en vidrio, ya que éste fue superior a 10 ó 15 veces el previo del día anterior o del inmediatamente antes tomado durante la toracotomía. Llamaría la atención sin embargo, que de los 4 casos que mostraron P.L.F. anormalmente elevados, en tres, éstos aparecieran durante la perfusión (casos 8, 9 y 12) y en el cuarto (caso 11), al prolongarse ésta. Estas observaciones implicarían conclusiones contrarias a las mencionadas, o bien sugieren las posibilidades siguientes:

1) Defecto técnico por sobredosis de heparina por la presencia de fibrinógeno remanente debido a coagulación incompleta por cantidad insuficiente de trombina agregada a la muestra, que representa uno de los tiempos más importantes dentro de la técnica misma de dosificación de productos líticos.²¹ Estaría en contra de esta posibilidad el hecho de haberse agregado cantidades muy grandes de trombina (10 unidades) en todos estos casos y de que, con el mismo grado de anticoagulación y con el antecedente de haberse inyectado cantidades semejantes de heparina, unos las tuvieron y otros no.

2) Defecto de anticoagulación, ya fuera éste por la administración insuficiente de heparina, o bien por su neutralización temprana producida por la liberación de factor 4 plaquetario procedente de la hemólisis y destrucción plaquetaria traumáticas de la perfusión. Esta posibilidad tampoco parece probable, en vista de la buena evolución clínica de los casos, la ausencia de sangrado anormal en todos ellos y de que el descenso de plaquetas y de fibrinógeno en estos 4 casos durante la perfusión no haya sido la más grave y finalmente, porque dichas anomalías desaparecieran espontáneamente.

3) Que efectivamente se hubiera desarrollado un síndrome de hipercoagulabilidad, pero que éste hubiera sido en solo un instante del acto quirúrgico y antes de inyectar la heparina y que dicho síndrome no hubiese progresado, precisamente por la presencia de heparina inyectada en cantidades adecuadas. En apoyo de esta última posibilidad estaría el caso 8, que presentaba evidencias muy sugestivas de estar hipercoagulando, favorecido tal vez por su situación previa a la operación, como la existencia de defectos valvulares importantes y la probable insuficiencia hepática, y que dicha anomalía de la coagulación desapareciera con la heparinización durante la perfusión. Por tanto, se puede afirmar que la anticoagulación fue útil y muy satisfactoria en todos los casos, independientemente del equipo y técnica usados y de las dosis de heparina empleadas, las que variaron de 2.3 a 3.0 mg./Kg. de peso corporal, agregando la mitad de la dosis si la perfusión se prolongaba.

Llamó la atención en este estudio, que no se hubiese observado el "rebote heparínico" en ninguno de los 12 casos, a

pesar de ser observación común el que aparece por lo menos en 50 por ciento de los casos en que se ha empleado sulfato de protamina para neutralizar la heparina.⁹ Hasta el momento no contamos con una explicación satisfactoria; sin embargo, se puede suponer, que si existió este fenómeno pasó inadvertido, posiblemente entre las tomas de muestras postprotamina, que fue de poca intensidad y por tanto, carente de importancia clínica. Si efectivamente no apareció, se podrá considerar que sólo fuera una coincidencia que todos los casos no lo tuvieran, sobre todo porque el número de ellos no es significativo. Se podría pensar también que estuviera relacionado al empleo de la dosis óptima de heparina y protamina, ya que Frick y Brögli²⁰ encontraron "rebote heparínico" cuando inyectaron 4 mg./Kg. de heparina a 4 sujetos normales y luego la neutralizaron con 7 mg./Kg. de peso de protamina.

Mayor apoyo del buen efecto heparínico y de su neutralización con protamina, lo constituye sin duda la ausencia de sangrado en todos los casos, ya que si bien uno de ellos sangró (caso 2) en el postoperatorio inmediato, esto no se debió a un defecto heparina-protamina, sino a trombocitopenia yatrógena grave, provocada por el empleo de mayor cantidad de sangre de banco desprovista de plaquetas. Esto se demostró porque la única anormalidad significativa en el periodo postprotamina fue la trombocitopenia y porque con la transfusión de sangre fresca se obtuvo desaparición de dicho sangrado.

En relación con las otras anormalidades de la coagulación encontradas en este trabajo, fueron las mismas que las comunicadas previamente por otros autores.

Es decir, descenso de plaquetas y de fibrinógeno,^{2, 3, 6-8, 13} aparición de activadores del plasminógeno o fibrinólisis anormal primaria,^{1, 6, 7, 12, 13} evidencias de hipercoagulabilidad^{1, 4-6, 13} por consumo de factores y producción de P.L.F.

En los casos de esta serie, la trombocitopenia más grave ocurrió durante la perfusión y no durante el periodo postprotamina como lo mencionan Gans y Castañeda,⁸ lo que apoyaría que la etiología de la trombocitopenia en nuestros casos fuera principalmente la traumática por la perfusión y no la aparición de hipercoagulabilidad después de inyectar la protamina, ya que para entonces las plaquetas empezaron a subir. En relación con el fibrinógeno, llamó la atención que su descenso máximo no ocurrió durante la perfusión también, sino hasta después de inyectada la protamina, al igual que en los trabajos de Gans y Castañeda,⁸ lo que sugeriría, como lo suponen estos autores, que la protamina favorece la precipitación del fibrinógeno. A esto se debe que ellos ya no empleen sulfato de protamina y que incluso omitan la neutralización de la heparina, recomendando se espere que esto ocurra espontáneamente y que sólo se use la protamina a pequeñas dosis en casos aislados y asociada a la transfusión de sangre fresca si hubiera sangrado.⁸ Recientemente Niewiarosky y Gurewicz²⁵ han podido demostrar las diferentes características que tiene la protamina en precipitar el fibrinógeno cuando se usa a concentraciones mayores y exclusivamente los monómeros de fibrina y los P.L.F. cuando se usa muy diluida. Estas características le han dado al sulfato de protamina un valor extraordinario en el diagnóstico del síndrome de hipercoagulabilidad, ya que es una forma muy rápida

da de identificar la presencia únicamente de los P.L.F., en vista de la selectividad de su precipitación cuando la protamina se usa muy diluida.

Estas observaciones permiten hacer suposiciones muy importantes en cuanto al hecho de que la nueva adición de protamina controla la aparición del "rebote heparínico", ya que no sería remoto suponer, que por lo menos en algunos casos, dicho fenómeno fuera producido por la liberación de P.L.F.,¹² cuya actividad antitrombínica los hiciera confundir con la de la heparina. Además, que la adición de protamina *in vivo* provocara la precipitación de los P.L.F., que se ha demostrado *in vitro*,²⁵ y con ello la desaparición de su efecto anticoagulante. Sin embargo esto no tiene más bases que las meramente especulativas.

Con respecto a la positividad de la lisis de la euglobulina encontrada en seis de los doce casos, se puede considerar como debida al desarrollo de actividad fibrinolítica, ya sea manifestada únicamente por la liberación de activadores del plasminógeno, o bien una verdadera proteólisis pero muy transitoria y poco significativa, ya que el acortamiento de la lisis de la euglobulina fue poco acentuado en todos los casos y se corrigió espontáneamente. Estas observaciones indicarían que al usar antifibrinolíticos de rutina en estos casos, a pesar de lo mencionado por algunos autores,^{4, 6, 12, 13} sería más perjudicial que benéfico y por tanto debe excluirse su uso por el peligro de favorecer la trombosis por acentuación de la hipercoagulabilidad, que de acuerdo a nuestros resultados, es de actividad media transitoria y compensada.

Finalmente, la positividad de los P.L.F. en cuatro de doce casos apoyaría sola-

mente la existencia del síndrome de hipercoagulabilidad, con las características ya mencionadas con anterioridad. Es decir, por el hecho de ser transitorio y habitualmente compensado, no ameritó tratamiento ni tampoco produjo síntomas. La explicación de este síndrome, así como el mecanismo de su producción son en realidad desconocidos, a pesar de las muchas razones que se han descrito para suponerlo, sobre todo si se cuenta con el efecto anticoagulante adecuado que aparentemente lo impediría.

En relación con la dosificación de los P.L.F., que resultarían elevados en algunos casos y en algunas etapas del estudio, se puede suponer en base a todo lo mencionado, que podrían estar indicando solamente un aumento súbito y fugaz de su producción y tal vez una mayor sobrecarga y no una persistencia del síndrome de hipercoagulabilidad propiamente dicho.

Por todo lo anterior, se puede comprender que aunque todas estas diferentes observaciones han sido descritas por la mayoría de los autores, la mayor parte de ellos no llegan a explicar adecuadamente su mecanismo.

Por estas mismas razones suponemos ahora, que lo relativamente más lento de la recuperación del tiempo de trombina después del uso de la protamina (fig. 1) en relación a la mayor rapidez en alcanzar la normalidad en el tiempo de coagulación en vidrio y en el tiempo de tromboplastina parcial, se debe al efecto antitrombínico de por lo menos dos de los mecanismos señalados previamente: hipercoagulabilidad o anticoagulante circulante por efecto heparina-protamina.

El resto de anomalías observadas en las pruebas de coagulación realizadas

los días previo y siguiente al acto quirúrgico y analizadas detalladamente con la evolución de cada caso en particular, serán motivo de otra comunicación en donde se pueda profundizar más en la cinética de la coagulación de estos casos y por tanto, establecer normas de conducta más concretas.

Finalmente se puede concluir:

a) Que el método empleado en este trabajo para la heparinización y neutralización del anticoagulante se puede considerar como excelente, ya que no sólo no hubo ningún caso de sangrado inherente al propio método, sino que también su comprobación en el laboratorio fue concluyente, por lo adecuado de su anticoagulación y por lo rápido y persistente de su neutralización. Se hace notar que por lo menos en forma evidente no se observó el llamado "rebote heparínico" y se discute otro efecto en el uso de la protamina.

b) La dosis de heparina de 2.3 a 3.0 mg./Kg. de peso corporal y su neutralización con una sola aplicación de protamina a razón de 1 a 1 ó de 1.5 a 1 miligramo a miligramo, son lo recomendable.

c) Las alteraciones de la coagulación observadas en esta serie son en términos generales las mismas informadas por otros autores, pero que al igual que con la mayoría de ellos, no se les puede encontrar todavía un mecanismo común, ni una explicación adecuada. Se espera en comunicación posterior poder aclarar algunos de estos conceptos y establecer normas de conducta más concretas.

REFERENCIAS

1. Gans, H.; Lillehei, C. W.; Krivit, W.; Runyan, A.; MacAnlay, M., y Gans, M. A.:

Problems in hemostasis during open-heart surgery: 1. On the release of plasminogen activator. Ann. Surg. 154:915, 1961.

2. Galletti, P. M., y Brecher, G. A.: *Hematologic problems.* En: *Heart-lung bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation.* Nueva York, Grune & Stratton. 1962, p. 260.
3. Douglas, A. S.; McNicol, G. P.; Brain, W. H., y MacKey, W. A.: *The haemostatic defect following extracorporeal circulation.* Brit. J. Surg. 53:445, 1966.
4. Cornu, P.; Mathey, J.; Galey, J. J.; Logeais, Y., y Vanetti, A.: *Accidents hémorragiques au décours des interventions sous circulation extra-corporelle.* Ann. Chir. Thor. Car. 6: 805, 1967.
5. Terrier, E.; Geslin, P.; Palester, M.; Chapus, G.; Jaulmest, B., y Dubost, C.: *Altérations du complexe protobinique après circulation extracorporelle. A propos de 230 cas.* Ann. Chir. Thor. Car. 6:823, 1967.
6. Streiff, F.; Peters, A.; Picard, J. M.; Mathieu, P., y Alexandre, P.: *A propos des accidents hémorragiques en cours de circulation extra-corporelle.* Ann. Chir. Thor. Car. 6: 837, 1967.
7. Cutcudache, C.; Voronca, G.; Marinesco, A.; Gorum, V.; Brailescu, G., y Filipescu, S.: *Etude de l'hémostase dans la chirurgie à coeur ouvert sous circulation extra-corporelle.* Ann. Chir. Thor. Car. 6:849, 1967.
8. Gans, H., y Castañeda, A. R.: *Problems in hemostasis during open heart surgery. VII. Changes in fibrinogen concentration during and after cardio pulmonary by-pass with particular reference to the effect of heparin neutralization on fibrinogen.* Ann. Surg. 165: 551, 1967.
9. Gollub, S.: *Heparin rebound in open heart surgery.* Surg. Gyn. Obst. 124:337, 1967.
10. Jaulnes, B., y Viganò, M.: *Indicazione sulle trasfusioni di sangue fresco per le CEC in chirurgia cardiaca.* Min. Cardioang. 15:257, 1967.
11. Samano, M.; Binet, J. P.; Yver, J., y Weiss, M.: *Coagulopathie de consommation et chirurgie à coeur ouvert.* Coagulation 1:17, 1968.
12. Boros, M.: *The possible cause of the so-called heparin rebound phenomenon.* Brief report. Haematologia 2:331, 1968.
13. Fischer, M.; Lechner, K.; Helmer, F.; Lorbeck, W.; Domanig, Jr., E.; Howanietz, L. F., y Simandl, E.: *Perturbações da coagulação no pós-operatório cardíaco com o emprego de circulação extracorpórea.* O Hospital 75:237, 1969.
14. McKenzie, E. N.; Dhall, D. F.; Alfors, K. E., y cols.: *Blood platelets behaviour during and after open heart surgery.* Brit. Med. J. 2:5660, 1969.
15. Cachera, J. P.; Kieffer, E., y Dubost, C.: *Les hémorragies post opératoires en chirurgie*

- cardiaque sous circulation extra-corporelle. J. Chir. (Paris) 99:97, 1970.
16. Goldschmidt, B.: *Effect of vitamine K on clotting factors in children with congenital cyanotic heart disease*. Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 11:135, 1970.
 17. Pizzuto, J.: *Tratamiento del síndrome de hipercoagulabilidad*. Por publicar.
 18. Schatz, I. J., y Hathaway, J. C.: *Heparin therapy and thrombin times*. J.A.M.A. 186: 740, 1963.
 19. MacAuley, M. A.; Frisch, C. R., y Klionsky, B. L.: *Relationship of the partial thromboplastin time to the Lee-White coagulation time*. Amer. J. Clin. Path. 50:403, 1968.
 20. Frick, P. G., y Brögli, H.: *The mechanism of heparine rebound after extracorporeal circulation for open cardiac surgery*. Surgery 59: 721, 1966.
 21. Merskey, G.; Lalazari, P., y Johnson, A. J.: *Rapid simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131:871, 1969.
 22. Hyum, B. H.; Pence, R. E.; Dávile, J.; Butcher, J., y Custer, R. P.: *Heparin rebound phenomenon in extracorporeal circulation*. Surg. Gyn. Obst. 115:191, 1962.
 23. Dodrill, F. D.; Marshall, N.; Nyboer, J.; Hughes, C. H.; Derbyshire, A. J., y Stearns, A. B.: *The use of the heart-lung apparatus in human cardiac surgery*. J. Thor. Surg. 33: 60, 1957.
 24. Thies, A. H., y Rodewald, G.: *Mencionados por Frick y Brögli*.²⁰
 25. Niewiarosky, S., y Gurewicz, E.: *Laboratory identification of intravascular coagulation. The serial dilution protamine sulfate test for the detection of fibrin monomer and fibrin degradation products*. J. Lab. Clin. Med. 77: 665, 1971.
 26. Pizzuto, J.; Canto Lara, M. L.; Cruz Martínez, M. L.; Romero, B.; Reyna, M. P.; Ballestros, L., y González-Llaven, J.: *Utilidad de las pruebas de coagulación en diversos padecimientos*. Por publicar.