

PUEDE LA MASA CORPORAL MAGRA SER USADA PARA REDUCIR LA DOSIS DE HEPARINA Y PROTAMINA EN PACIENTES OBESOS DURANTE EL BYPASS CARDIOPULMONAR ?

Mya S. Baker, Julian R. Skoyles, Matt Shajar, Henry Skinner, David Richens, Ian M. Mitchell

Departamentos de Perfusión, Anestesia y Cirugía Cardíaca, Nottingham City Hospital, Nottingham, United Kingdom

Originalmente publicado en J Extracorp Technol 37:153-156, 2005. Traducción de Juan Carlos Vázquez.

ABSTRACT

Increasing numbers of obese patients are presenting for cardiac surgery. The convention for heparin dose dictates that a bolus of 300 IU heparin per kilogram of total body weight (TBW) is administered before CPB. During CPB, the activated clotting time (ACT) is maintained for longer than 480 seconds. At the end of the procedure, protamine is administered to neutralize heparin and achieve hemostasis. Both of these drugs can have serious side effects: heparin can induce thrombocytopenia, and protamine has been known to cause reactions in patients allergic to fish, vasectomized men, and some patients with insulin-dependent diabetes. The calculation of lean body mass (LBM) may be a more accurate method of determining drug doses as opposed to TBW and may avoid giving obese patients a relative overdose of heparin, which must subsequently be neutralized with protamine. LBM can be determined by different methods. This study used bio-electrical impedance analysis as a simple, quick, and accurate method of calculating LBM. A comparison was made between two groups of patients whose body mass index (BMI) was $>27 \text{ kg/m}^2$: Group 1, $n = 13$, mean BMI = 32, mean body fat 36% received the conventional dose of 300 IU/kg heparin for their TBW. Group 2, $n = 14$, mean BMI = 31, mean body fat = 35% received a dose of 300 IU/kg heparin for their calculated LBM. ACT was conducted before and after heparin administration. Additional heparin was administered as required to achieve target ACT $> 400 \text{ s}$. Mean ACT results and total heparin doses were analyzed using unpaired two tailed t tests. Our results indicate that with care, a reduction of as much as 25% in the doses of heparin ($p < .0001$) and protamine can be achieved for a substantial number of patients classified as overweight or obese.

Keywords: obesity, cardiopulmonary bypass, hemostasis, lean body mass, bio-electrical impedance, heparin, protamine.

RESUMEN

Un número significativo de pacientes obesos se presentan para cirugía cardíaca. Por convención, la dosis de heparina se administra mediante un bolo de 300 UI por Kg. de peso corporal total (TBW) previo al CPB. Durante el CPB el tiempo de coagulación activado (ACT) se mantiene por encima de los 480 segundos. Al final del procedimiento, se administra protamina para neutralizar la heparina y mantener la hemostasia. Ambas drogas pueden traer importantes efectos colaterales: la heparina puede inducir trombocitopenia y la protamina es bien reconocida por causar reacciones en pacientes alérgicos al pescado, vasectomizados y algunos pacientes diabéticos insulino-dependientes. El cálculo de la masa corporal magra (LBM) puede ser un método más seguro para determinar las dosis de drogas en oposición al TBW y puede evitar en pacientes obesos una sobredosis de heparina, que subsecuentemente debe ser neutralizada con protamina. LBM puede ser determinada por diferentes métodos. Este estudio utiliza el análisis de impedancia bioeléctrica como un método simple, rápido y seguro de calcular LBM. Se compararon dos grupos de pacientes cuyo índice de masa corporal (BMI) fue $> 27 \text{ kg/m}^2$. Grupo 1, $n=13$ media BMI=32, media de grasa corporal 36% recibieron la dosis convencional de 300 UI/kg de heparina para su TBW. Grupo 2, $n=14$, media BMI=31, media de grasa corporal =35% recibieron una dosis de 300 UI/kg de heparina por su LBM calculado. Los controles se realizaron con ACT y se administró heparina, de ser necesario hasta obtener un ACT $> 400 \text{ seg}$. La media de ACT resultante y la dosis total de heparina fueron analizadas utilizando la prueba de t para datos no apareados. Nuestros resultados indicaron, que con cuidado, se puede lograr una reducción de la dosis de heparina de hasta un 25% ($p < 0.0001$) y de la protamina, en pacientes clasificados como con sobrepeso u obesos.

Palabras clave: obesidad, bypass cardiopulmonar, hemostasia, masa corporal magra, impedancia bioeléctrica, heparina, protamina.

Rev Latinoamer Technol Extracorp X111,1,2006

La asociación entre obesidad y enfermedad coronaria es bien conocida por los cardiólogos y el número de pacientes con sobrepeso que se presentan para cirugía cardíaca se ha incrementado notablemente en la última época. La obesidad está definida por los clínicos en términos de índice de masa corporal (BMI) que se calcula:

$$\frac{\text{Peso en kg.}}{(\text{Altura en metros})^2} = \text{BMI (kg/m}^2\text{)}$$

Un BMI deseable se considera en la región de 20 - 25. Por encima de 25 y por debajo de 30 se define como sobrepeso y un BMI mayor de 30 como obesidad. De acuerdo a las estadísticas del Departamento de Salud del Reino Unido en los 15 años entre 1980 y 1995, la prevalencia de obesidad en Inglaterra se duplicó [1]. Al presente, 46% de los hombres y 32% de las mujeres tienen sobrepeso. De ellos, 17% de los hombres y 21% de las mujeres se definen como obesos. (Figura 1) [2]. En los Estados Unidos, 50% de la población tiene sobrepeso y están preocupados

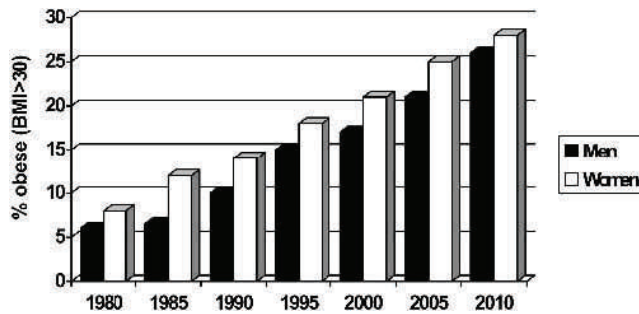


Fig. 1. Análisis de los datos de la Oficina Nacional del Ministerio de Salud de Inglaterra. Las estadísticas de obesidad de 1997 fueron extrapoladas al año 2010. Para entonces, se estima que un 26% de los hombres y 28% de las mujeres en Inglaterra serán obesos con un BMI superior a 30.

por no poder revertir la tendencia.

Dos métodos de heparinización sistémica fueron empleados en este trabajo. El método convencional, que implicó administrar un bolo de 300 UI/kg de heparina en base al peso corporal del paciente; el otro método empírico administró una dosis inicial de 20000UI de heparina. En cada método, una dosis adicional fue administrada si el ACT no alcanzó los 400 segundos. Sorprendentemente, muchos pacientes con sobrepeso y obesos alcanzaron el ACT deseado con el segundo método, a pesar que la dosis recibida de acuerdo al concepto del primer método hubiera resultado inadecuada.

El propósito de este estudio fue demostrar que algunos pacientes con sobrepeso u obesidad están recibiendo una sobredosis de heparina con el método convencional, y subsecuentemente de protamina. La evidencia sugiere que pacientes con sobrepeso y obesos tienen un gran porcentaje de grasa corporal, que recibe menos flujo sanguíneo por gramo de grasa que los individuos no obesos [3]. Dado que los efectos colaterales de la protamina y la heparina son bien conocidos [4-7], podría ser beneficioso para este grupo de pacientes, recibir una dosis de heparina ajustada que permita ser efectiva pero no excesiva. Estudios en adultos donde la dosis fue calculada basada en la masa corporal magra (LBM) han sido evaluados, y han mostrado superioridad a otros métodos como predictores de la dosis adecuada de heparina prebypass.

MATERIALES Y METODO

Luego de recibir la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Nottingham City para realizar un estudio prospectivo randomizado, obtuvimos el consentimiento informado de los pacientes electivos con BMI calculado >27, que se presentaron para cirugía coronaria por primera vez. Dado que la exposición previa a la heparina puede afectar la sensibilidad (9), los que tuvieron exposición previa a la droga fueron excluidos. Los pacientes expectables de recibir aprotinina fueron también excluidos por

afectar esta droga los controles de ACT realizados con Celite (Hemochron, ITC, Edison NJ). Todos los pacientes habían sido tratados con aspirina pero fueron suspendidas 7 días antes de la cirugía. Se empleó una técnica de anestesia intravenosa standard con fentanilo y propofol. Luego de la inducción anestésica se realizaron determinaciones del monto de grasa y tejido magro mediante un analizador bioeléctrico de impedancia (BIA). La CEC se realizó con oxigenador de membrana (Cobe Laboratories, Arvada, CO), cebándose con solución de Hartmann con 10.000 UI de heparina. El procedimiento fue conducido con una hipotermia moderada de 28°C.

Los pacientes fueron randomizados en dos grupos (Tabla 1): El grupo de peso corporal total (TBW) recibió una dosis de heparina prebypass de 300 UI de heparina/kg. de peso corporal, mientras que el LBM grupo recibió una dosis de 300 UI/kg masa corporal magra calculada usando el BIA. La misma heparina se utilizó para las dosis de prebypass, priming y eventuales suplementos. Controles de ACT se realizaron pre-esternotomía y 3 minutos luego de administrado el bolo. Por debajo de los 400 segundos se administró dosis adicionales. Los resultados fueron analizados con Prima Graphpad Software (San Diego CA) y son presentados como media +/- SD.

Análisis de impedancia bioeléctrica y masa corporal magra

LBM representa la cantidad de músculo, hueso, agua y tejidos. Existen evidencias que consideran a LBM como mejor predictor del dosaje de drogas que el peso corporal o el área de superficie y el LBM puede ser usado con certeza para calcular la dosis de carga requerida para determinadas drogas para obtener la concentración plasmática deseada (8). Un hombre de 70 kg. Está compuesto aproximadamente por 15% de grasa y una mujer de 57 kg. Por 27%. BIA calcula la grasa corporal midiendo la caída de voltaje a través del cuerpo cuando una corriente continua es aplicada por medio de dos pares de pequeños electrodos ubicados en las muñecas y los tobillos. La capacidad de un cuerpo para conducir corriente eléctrica depende del contenido total de agua presente. En general, un elevado porcentaje de agua indica gran cantidad de músculo y tejido magro. Una ecuación matemática se utiliza para estimar indirectamente la cantidad de tejido magro y graso. El analizador Bodystat 1500 (Bodystat-USA inc. Tampa Florida) fue usado para obtener un simple, rápido y preciso cálculo del LBM, y obtener resultados muy ajustados de valoración de la grasa corporal comparable a métodos más complejos como la dilución de deuterio o la densitometría.

RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticas entre los valores de ACT

	TBW	LBM	valor de p
No pacientes	13	14	hs
Edad	62+/-7	64+/-11	ns
Sexo	9/4	10/4	ns
Altura (cm)	167+/-7.7	168+/-9.5	ns
Peso (kg)	89.69+/-9.1	88.5+/-12	ns
BMI (kg/m ²)	31.92+/-3.4	31.07+/-3.5	ns
% grasa corporal	36.39+/-9.2	35.14+/-10	ns

Tabla 1. Datos demograficos de los pacientes.

de control ; TBW=130+/- 9, LBM 135 +/- 18 p= ns. Sin embargo la diferencia entre los grupos fue altamente significativa en cuanto a la dosis de heparina prebypass administrada ; TBW 27.000 UI +/- 2700, LBM 17.000 UI +/- 3.500 p< 0.0001 (Figura 2). Los análisis de ACT prebypass de ambos grupos demostraron estar dentro de los

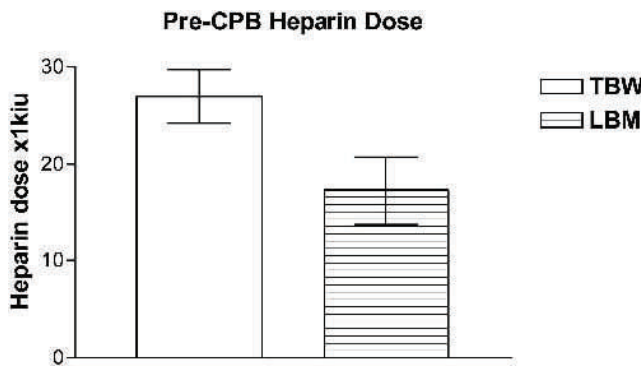


Fig. 2. Dosis de heparina prebypass calculada con método convencional y LBM. LBM, masa corporal magra ; TBW, peso total corporal

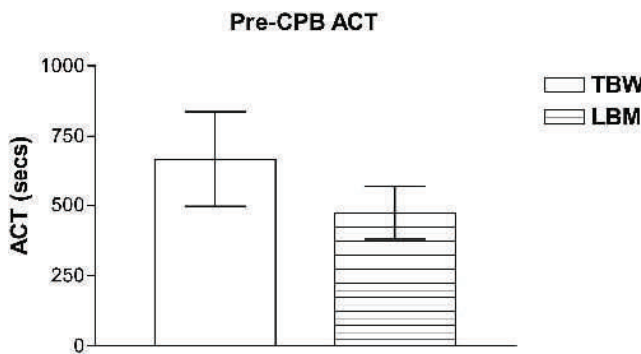


Fig. 3. ACT prebypass LBM, masa corporal magra ; TBW, peso corporal total.

límites de seguridad para una heparinización adecuada. Hubo una diferencia significativa (p<0.001) en estos valores ; TBW = 667 +/- 47, LBM = 473 +/- 25 (Figura 3). Estos resultados sugieren que la dosis calculada por LBM resultó más apropiada para obtener valores de ACT cercanos a > 400 que era lo deseado. Sólo dos pacientes, ambos en el grupo LBM no consiguieron llegar al valor de 400 y

recibieron una dosis adicional de 10.000 UI de heparina. A pesar de esto, hubo una diferencia significativa en la cantidad de heparina administrada y consecuentemente de protamina. P< 0.0001 (Figura 4).

DISCUSION

Los métodos convencionales para calcular la dosis de heparina basados en la superficie corporal o en el BMI

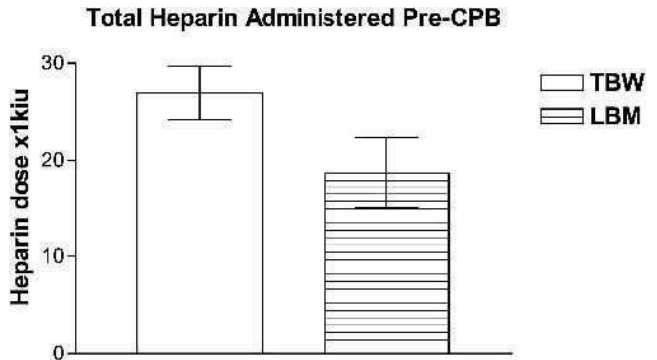


Fig. 4. Dosis total de heparina incluyendo las 20.000 UI administradas en el grupo LBM.

pueden ser apropiados en la mayoría de los pacientes, pero en aquellos con sobrepeso u obesidad pueden resultar

Dosis	100 iu/kg	200	400
t1/2 mins	56	96	152

Tabla 2. Relación entre la vida media de la heparina y la dosis.

en una sobredosis. La llave para determinar en qué pacientes se puede reducir la dosis está dada por no utilizar el BMI como indicador sino en medir el LBM individualmente. El BMI es una medición que relaciona el peso con la altura que en general, mantiene una adecuada estimación de la proporción de grasa. Sin embargo, algunos individuos pueden tener un BMI relativamente elevado y ser delgados. Por caso, personas con un consistente desarrollo muscular pueden presentar registros elevados que sugieren sobrepeso, pero que en realidad están conformados por tejido magro. En contraposición, pacientes anosos pueden tener BMI normales o bajos, pero con alta proporción grasa, porque la masa muscular desciende con la edad. Por tanto, el BMI por sí solo no suministra información suficiente para determinar la composición corporal individual y realizar el cálculo de las dosis de las drogas.

CONCLUSIONES

Algunos individuos con sobrepeso u obesos que se presentan para cirugía cardíaca pueden requerir hasta un 25%

menos de heparina y protamina que lo sugerido por los métodos convencionales. El LBM puede ser utilizado como predictor de la dosis de heparina prebypass, calcular dosis efectivas individuales y producir ACT cercanos a los valores deseados sin excederse.

Con precaución, el LBM puede ser utilizado para reducir la cantidad de heparina y protamina administrados hasta un 25% en pacientes con sobrepeso u obesos que se presentan para cirugía cardíaca. Como dato adicional cabe recordar que la vida media de la heparina es proporcional a la dosis administrada (Tabla 2) (10). Utilizando LBM podemos reducir la dosis de heparina de 300 UI/kg a 225 UI/kg; como resultado la vida media de la heparina también se reduce. Por tanto un monitoreo frecuente del ACT resulta esencial para aplicar esta técnica.

REFERENCIAS

1. Bennet N, Dodd T, Flatley J, Freeth S, Bolling K. Health Survey for England 1993. London: HMSO; 1995.
2. Centre for Obesity Surgery St James's Hospital Leeds. UK www.obesitysurgery.org.uk/: Obesity: The Disease
3. Chemoyl G. Clinical Pharmacokinetics of drugs in obesity. An up-date. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25:103-14.
4. Trossaert M, Gaiillard A, Commin PL, Amiral J, Vissac AM, Fres-sinaud E. High incidence of anti-heparin / platelet factor 4 antibodies after cardiopulmonary bypass. *Br J Haematol.* 1998;101:653-5.
5. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, Goldberg LR, Strom BL. Ad-verse effects after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risk predictors of under-reporting. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1-10.
6. Ionue S, Miyashita T, Kuro M. A case of twice catastrophic pulmonary vasoconstriction-type shock induced with protamine sulphate. *Masui.* 1997;46:987-90.
7. Tevaearai HT, Jegger D, Mueller XM, Horisberger J, von Segesser LK. Heparin removal after cardiopulmonary bypass in a patient with adverse reaction to protamine. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;46: 303-4.
8. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26:292-307.
9. Brown ME, Gallagher JM, Armitage JM. The use of Human anti-thrombin III concentrate for treatment of heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2000;32:75-8.
10. Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intra-venous heparin: an experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand.* 1963;173:619-30.