

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**RESUCITACIÓN HEMOSTÁTICA GUIADA POR TROMBOELASTOMETRÍA  
ROTACIONAL (ROTEM) EN CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN  
EXTRACORPÓREA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación

Para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación

**AUTORA: DRA. LAURA ROSARIO LÓPEZ AGUILAR**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2020

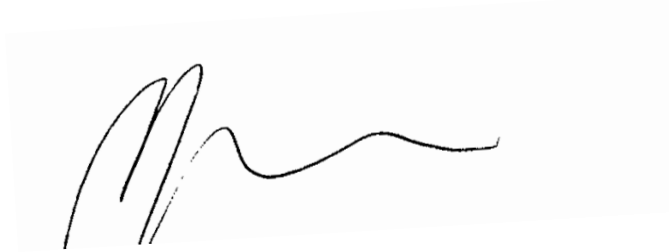
## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo y la colaboración de algunas personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, a mis profesoras tutora y lectora, por darme la oportunidad de llevar a cabo este trabajo final de graduación bajo su guía. Me gustaría agradecerles el tiempo invertido, la paciencia y disponibilidad que en todo momento me brindaron. Además, a todos aquellos profesores que de alguna u otra manera me ofrecieron su apoyo a lo largo del desarrollo de este proyecto.

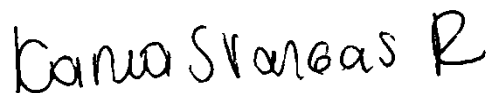
Dar gracias a mis compañeros y amigos residentes, me siento muy afortunada de haber podido trabajar con todos ustedes, de todos he tenido la oportunidad de aprender algo.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Anestesiología y Recuperación



Dra. Dra. Mayra Vaca Rojas

**Profesora guía**

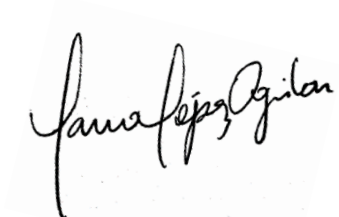


Dra. Karla Vargas Rumoroso

**Lectora**

Dra. María Morera González

**Coordinadora del Posgrado de Anestesiología y Recuperación**



Laura Rosario López Aguilar

**Sustentante**

## CARTA DE APROBACIÓN DEL FILÓLOGO

Cartago, 25 de agosto de 2020

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, cédula de identidad número 3 0447 0799 y Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, cédula de identidad número 1 1345 0416, vecinos de Quebradilla de Cartago, en calidad de filólogos revisamos y corregimos el trabajo final de graduación que se titula: *Resucitación hemostática guiada por tromboelastometría rotacional (ROTEM) en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea*, sustentado por Laura Rosario López Aguilar.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de forma, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. La originalidad y la validez del contenido son responsabilidad exclusiva del autor y de sus asesores.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

X Elena Redondo C.

---

Elena Redondo Camacho  
Filóloga - Carné Acfil n.º 0247  
Firmado por: ANA ELENA REDONDO CAMACHO (FIRMA)

X Daniel González M

---

Daniel González Monge  
Filólogo - Carné Acfil n.º 0245  
Firmado por: DANIEL ALBERTO GONZALEZ MONGE (FIRMA)

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos .....	ii
Hoja de aprobación .....	iii
Carta de aprobación del filólogo .....	iv
Índice de contenidos.....	v
Resumen.....	viii
Índice de tablas.....	ix
Índice de figuras.....	x
Abreviaturas .....	xi
Licencia de publicación .....	xiii
Capítulo I. Introductorio .....	1
1.1. Justificación del tema .....	1
1.2. Hipótesis.....	2
1.3. Objetivo general .....	2
1.4. Objetivos específicos.....	2
1.5. Metodología .....	3
Capítulo II. Marco teórico.....	4
2.1. Introducción .....	4
2.2. La circulación extracorpórea .....	5
2.2.1. Fisiopatología asociada con la circulación extracorpórea .....	5

2.3. Transfusión sanguínea en cirugía cardíaca.....	7
2.3.1. Reacciones adversas asociadas con transfusión sanguínea .....	8
2.3.2. Transfusión asociada con hemorragia masiva .....	13
2.4. Hemostasia y modelos de la coagulación.....	16
2.4.1. Fisiología de la coagulación .....	18
2.4.2. Coagulopatía asociada con cirugía cardíaca.....	23
2.4.3. Monitorización de la hemostasia y coagulación en el perioperatorio .....	26
2.4.4. Test clásicos de la coagulación.....	26
2.4.5. Test viscoelásticos: Tromboelastometría rotacional ROTEM .....	28
2.4.6. Test a la cabecera del paciente y tiempo de intervención hemostática .....	33
2.5. Manejo hemostático con algoritmos guiados por ROTEM.....	34
2.5.1. Conceptos básicos .....	34
2.5.2. Alcances y limitaciones .....	36
2.6. Protocolos de transfusión guiados por ROTEM en cirugía cardiovascular .....	37
2.7. Impacto de la transfusión de hemocomponentes guiada por análisis tromboelastométrico .....	45
2.7.1. Requerimiento de transfusión.....	46
2.7.2. Resultados clínicos del paciente .....	47
2.7.3. Costos de la atención médica .....	48
Capítulo III. Discusión.....	49

Capítulo IV. Conclusiones .....	57
Referencias bibliográficas.....	58
Apéndices.....	66
Apéndice 1. Ficha técnica de manejo hemostático en pacientes de cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar.....	66

## RESUMEN

**Introducción:** la cirugía cardíaca se asocia con alto riesgo de sangrado en el periodo perioperatorio, también con altos requerimientos de transfusión de productos sanguíneos, lo cual implica potenciales efectos adversos. Las pruebas de laboratorio convencionales de coagulación tienen limitantes para su aplicación en la práctica clínica. En primer lugar, está el tiempo para la obtención de resultados, además de la falta de especificidad con respecto a la alteración de la coagulación asociada y, finalmente, la incapacidad para predecir situaciones *in vivo*, ya que se hacen en ausencia de plaquetas y otros componentes. La disponibilidad de las pruebas viscoelásticas a nivel hospitalario ha aumentado y ahora se tienen a disposición siempre que se necesiten, con la ventaja de que estas pruebas valoran la coagulación de manera integral y en tiempo real, por lo que permiten iniciar la terapéutica de resucitación hemostática de forma temprana y dirigida.

**Objetivos:** describir la utilidad de ROTEM en la terapia de resucitación hemostática. A la vez, presentar algoritmos terapéuticos para cirugía cardíaca dirigidos por esta tecnología.

**Metodología:** revisión bibliográfica actualizada en materia de transfusión guiada por ROTEM. Finalmente, se propone un protocolo de manejo mediante un flujograma.

**Conclusiones:** la resucitación hemostática guiada por ROTEM se asocia con disminución del sangrado posoperatorio, necesidad de reintervención quirúrgica y transfusión en general. Aún no se ha demostrado una disminución de mortalidad cuando se compara con la transfusión guiada por estudios convencionales. Las pruebas viscoelásticas, además, resultan más rentables.



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas asociadas con transfusión sanguínea .....	12
Tabla 2 Parámetros de ROTEM.....	30
Tabla 3 Intervalos de referencia en parámetros ROTEM .....	32
Tabla 4 Sustitución de fibrinógeno guiada por FIBTEM .....	43
Tabla 5 Factores de riesgo asociados con sangrado o transfusión sanguínea durante o después de la cirugía cardíaca .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Hemostasia primaria: Fases de la respuesta plaquetaria después de la lesión vascular. FvW: Factor Von Willebrand. TxA2: Tromboxano A2 .....	19
Figura 2 Modelo celular de la coagulación .....	22
Figura 3 Trazo de ROTEM. Parámetros más importantes y su correlación clínica .....	31
Figura 4 Algoritmo diagnóstico basado en ROTEM Essener-Runde.....	39
Figura 5 Algoritmo A5 para reanimación hemostática en cirugía cardiovascular.....	45
Figura 6 Esquema de obtención de hemocomponentes y volúmenes aproximados .....	55

## ABREVIATURAS

ADP: Difosfato de adenosina.

A10: Amplitud a los 10 minutos.

A20: Amplitud a los 20 minutos.

A5: Amplitud a los 5 minutos.

Cai: Calcio iónico.

CEC: Circulación extracorpórea.

CFT: Tiempo de formación del coágulo.

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono.

CT: Tiempo de coagulación.

FvW: Factor de von Willebrand.

GP: Glucoproteína.

GRE: Glóbulos rojos empacados.

Hb: Hemoglobina.

HPA: Antígeno plaquetario humano.

IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Ig: Inmunoglobulina.

IL: Interleucina.

INR: Índice internacional normalizado.

ISI: Índice de sensibilidad internacional.

LI: Índice de lisis.

MCF: Máxima firmeza del coágulo.

ML: Máxima lisis.

OR: Odds ratio.

PFC: Plasma fresco congelado.

ROTEM: Tromboelastometría rotacional.

TACO: Sobrecarga circulatoria asociada con transfusión.

TCA: Tiempo de coagulación activado.

TEG: Tromboelastografía.

TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular.

TP: Tiempo de protrombina.

TPTa: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

TRALI: Lesión pulmonar asociada con la transfusión.



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, LAURA ROSARIO LÓPEZ AGUILAR, con cédula de identidad 206870415, en mi condición de autor del TFG titulado RESUCITACIÓN HEMOSTÁTICA GUIADA POR TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL (ROTEM) EN CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACOPÓREA

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: LAURA ROSARIO LÓPEZ AGUILAR

Número de Carné: A93431 Número de cédula: 206870415

Correo Electrónico: laulopeza@gmail.com

Fecha: 28 OCTUBRE 2020 Número de teléfono: 83710565

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): MARIA MORERA GONZALEZ / MAYRA VACA ROJAS

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Capítulo I. Introductorio

### 1.1. Justificación del tema

La cirugía cardíaca se asocia con alto riesgo de sangrado perioperatorio y transfusión sanguínea alogénica, en parte debido a la invasividad de las intervenciones, necesidad de anticoagulación y la exposición a derivación cardiopulmonar. Los altos requerimientos de productos sanguíneos y la necesidad de reintervención quirúrgica por sangrado se asocian con resultados adversos<sup>1</sup>.

Las pruebas de laboratorio convencionales para evaluar la coagulación tienen una variedad de limitaciones que incluyen: variable consumo de tiempo asociado con la disponibilidad de cada laboratorio; falta de especificidad con respecto a la calidad del coágulo formado o fibrinolisis; incapacidad para predecir el riesgo de sangrado o capacidad de coagulación *in vivo*, ya que se hacen en ausencia de plaquetas y otros componentes sanguíneos<sup>2, 3</sup>. Por otra parte, las pruebas viscoelásticas ofrecen datos sobre el estado de coagulación, de modo que permiten el inicio temprano y dirigido de la terapia transfusional. El análisis *in vitro* de los diferentes componentes de la coagulación valora, de manera integral, la relación entre plaquetas, fibrinógeno y proteínas de la coagulación<sup>4</sup>.

Durante la cirugía, ante el escenario de un paciente sangrando, el diagnóstico rápido y exhaustivo de las causas permite orientar el tratamiento eficaz para prevenir el uso inadecuado de productos sanguíneos y la necesidad de reintervención quirúrgica por sangrado<sup>5</sup>. La monitorización con pruebas viscoelásticas como tromboelastometría rotacional (ROTEM) en conjunto con la aplicación de algoritmos de transfusión en cirugía cardíaca, ha demostrado reducir la tasa de transfusiones alogénicas, así como gastos económicos<sup>6</sup>, por lo tanto, parece imprescindible establecer protocolos que incluyan medidas preventivas, mecanismos eficaces de diagnóstico y algoritmos de tratamiento<sup>7</sup>.

Paulatinamente, ha incrementado la disponibilidad de pruebas viscoelásticas en los hospitales de Costa Rica. Es obligación de los médicos anestesiólogos, encargados de la resucitación hemostática intraoperatoria, conocer su aplicación e interpretación correcta. En el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, ante la introducción de la tecnología ROTEM,

es fundamental comprenderla e implementarla en la práctica clínica, particularmente en el manejo de pacientes con alto riesgo de hemorragia intraoperatoria, así como en aquellos sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar. Ante la reciente disponibilidad del recurso en la CCSS, no existe un protocolo de transfusión guiada por pruebas viscoelásticas en cirugía cardíaca. La revisión del tema y los protocolos internacionales que ya se aplican en este campo propician su aplicación en este centro.

La revisión pretende proporcionar las herramientas para la comprensión adecuada de las terapias transfusionales guiadas por ROTEM. Además, busca propiciar, a través del estudio de la evidencia, la aplicación de la tecnología en el manejo de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular a medida que se construye la experiencia propia.

## **1.2. Hipótesis**

La monitorización de la hemostasia guiada por tromboelastometría rotacional en cirugías cardiovasculares con circulación extracorpórea permite un manejo de la coagulopatía perioperatoria que implica a un uso racional de hemocomponentes alogénicos y disminución de complicaciones clínicas postoperatorias.

## **1.3. Objetivo general**

Describir la utilidad de la tromboelastometría rotacional en las transfusiones de productos sanguíneos en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea.

## **1.4. Objetivos específicos**

1. Describir los protocolos de transfusión guiados por el estudio de la coagulación a través de ROTEM en cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea.
2. Identificar el impacto de la implementación de un algoritmo terapéutico guiado por ROTEM para cirugía cardíaca respecto a consumo de hemocomponentes, sangrado perioperatorio, reintervenciones quirúrgicas, estancia hospitalaria, complicaciones postoperatorias y mortalidad.
3. Conocer los beneficios costoefectivos referentes al uso de la terapia guiada por tromboelastometría rotacional en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

4. Desarrollar, a través del estudio y síntesis de la bibliografía, una ficha técnica de manejo del sangrado en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea por medio de un algoritmo guiado por tromboelastometría rotacional.

### **1.5. Metodología**

Revisión bibliográfica de artículos científicos referentes a manejo de transfusión en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea guiado por pruebas viscoelásticas *versus* manejo convencional. Con base en los algoritmos terapéuticos descritos en estos, se pretende desarrollar un flujograma que, de manera sintetizada, resuma el manejo práctico de estos pacientes en el escenario clínico.



## Capítulo II. Marco teórico

### 2.1. Introducción

La cirugía cardiovascular se ha desarrollado tan rápido que es difícil creer que esta tiene apenas poco más de medio siglo de haberse consolidado. Las condiciones que rodearon su desarrollo derivan de los cambios globales sufridos en la primera mitad del siglo XX. La introducción de la circulación extracorpórea (CEC) representa el avance tecnológico más importante en el desarrollo de la cirugía cardiovascular. Desde ese momento, en las últimas 6 décadas cambió de forma radical la manera de entender y tratar las cardiopatías<sup>8,9</sup>.

El advenimiento de nuevas tecnologías implica nuevos retos, el sangrado es un problema importante de la cirugía cardiorrástica. La cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar se complica frecuentemente con hemorragia que requiere transfusión de productos sanguíneos, alrededor de 20 % de las transfusiones en el ámbito mundial se hacen en este escenario<sup>10</sup>. Hasta 50 % de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca reciben transfusiones e incluso llega a ser mayor en procedimientos de alta complejidad<sup>11</sup>.

Entre las principales causas de sangrado en el contexto de cirugía cardíaca se encuentran la terapia doble antiagregación previa, hipofibrinogenemia, efecto de heparina residual, tiempo prolongado de CEC e hipotermia intraoperatoria<sup>12</sup>. Tanto el sangrado excesivo, la necesidad de reexploración quirúrgica, así como la transfusión sanguínea, está asociada con una serie de complicaciones potenciales como infecciones, reacciones transfusionales, disfunción respiratoria, lesión renal, estas implican un aumento de la morbimortalidad y costos hospitalarios<sup>10,13</sup>.

Las pruebas de laboratorio convencionales, como tiempo de tromboplastina parcial (TPT), tiempo de protrombina (TP), índice internacional normalizado (INR), conteo plaquetario y medición de fibrinógeno en plasma tienen la limitante de no ofrecer monitoreo de la coagulación en tiempo real. Su tiempo de respuesta es de al menos 45-60 minutos o incluso más. Las pruebas viscoelásticas (p. ej.: ROTEM) se llaman pruebas a la cabecera del paciente, pueden detectar rápidamente alteraciones en la coagulación como deficiencia de factores, efecto de heparina, hipofibrinogenemia e hiperfibrinólisis y, por lo tanto, orientar

una terapia guiada por objetivos<sup>12</sup>.

Evaluar la coagulación desde una perspectiva dinámica y global, analizando la viscoelasticidad de una pequeña muestra de sangre completa, proporciona información sobre la cinética de iniciación, formación, estabilidad, solidez y disolución del coágulo. Se obtienen resultados rápidamente y a los 2-3 min se dispone de información sobre la hemostasia del paciente<sup>14</sup>, esto puede ayudar a disminuir la administración de hemocomponentes, reducir las complicaciones relacionadas con la transfusión y balancear la terapia con fármacos hemostáticos y concentrados de factores de coagulación<sup>12</sup>.

El objetivo de esta revisión es analizar el impacto clínico de la monitorización de la hemostasia durante el perioperatorio mediante ROTEM. Se busca que la resucitación hemostática en cirugía cardíaca cambie hacia una terapia transfusional más selectiva y eficiente que implique una mejora en los resultados en salud.

## **2.2. La circulación extracorpórea**

El aumento dramático de la esperanza de vida en pacientes con patología cardíaca puede remontarse a los inmensos avances de la tecnología y medicina. Posiblemente, las mayores contribuciones provienen de la notable evolución de la cirugía a corazón abierto y la derivación cardiopulmonar<sup>15</sup>. La CEC consiste en un sistema capaz de mantener la circulación y perfusión de oxígeno de órganos y tejidos durante un periodo determinado en el que el corazón, los pulmones o ambos se excluyen. Este es el caso de la cirugía cardíaca, permite sustituir la función de bomba del corazón y el intercambio gaseoso de los pulmones durante el procedimiento quirúrgico.

El circuito de CEC se constituye de un reservorio venoso, una membrana de oxigenación y una bomba centrífuga diseñada para el drenaje de sangre venosa y retorno de sangre oxigenada al sistema arterial, además de filtros, intercambiador de calor, un sistema de cardioplejia y otros sistemas de seguridad<sup>16</sup>.

### **2.2.1. Fisiopatología asociada con la circulación extracorpórea**

Toda intervención quirúrgica desencadena una respuesta inflamatoria incluso cuando esta se lleve a cabo sin complicaciones, la cirugía cardíaca, además de no ser la excepción,

tiene la peculiaridad de añadir la producida por la CEC. Durante la derivación cardiopulmonar se liberan sustancias que perjudican la coagulación e inmunidad del paciente, además, se presenta alteración del tono venoso, liberación de catecolaminas, alteraciones hidroelectrolíticas, disfunción miocárdica y pulmonar, lesión y hasta necrosis celular. La alteración de la permeabilidad capilar, así como la disminución de la presión oncótica producen un movimiento de fluidos del espacio intravascular al intersticial que implica algunas complicaciones en el periodo posoperatorio inmediato<sup>17</sup>.

La respuesta inflamatoria durante la cirugía cardíaca puede desencadenarse por el contacto de la sangre con el aparato de derivación cardiopulmonar, el desarrollo de isquemia y daño por reperfusión y la liberación de endotoxinas. Durante la CEC los tres procesos están presentes y contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica, esta se refiere a los cambios que se sobrepone a la respuesta fisiológica normal después de una cirugía<sup>18</sup>.

El contacto de la sangre con los circuitos durante la CEC desencadena la producción y de mediadores que se liberan a la circulación sanguínea durante y después del procedimiento. Se presenta la activación del complemento, neutrófilos y la liberación de algunas citocinas que ocasionan trastornos en la microcirculación, coagulopatías, fiebre y disfunción orgánica<sup>18</sup>.

Durante la CEC la cascada coagulación-fibrinólisis y la inflamación son procesos interconectados. Se activa principalmente la vía intrínseca de la coagulación, el factor XII se activa por contacto de la sangre con las superficies artificiales del circuito. Contribuyen a la coagulopatía la fibrinólisis y el estado procoagulante que se deben a factores como la lesión vascular, la activación descontrolada de plaquetas, el aumento de adhesinas, la liberación de citocinas (IL-1 induce la expresión de genes para la síntesis de factores activadores del sistema de la coagulación), liberación del factor activador de plasminógeno derivado de endotelio y de otros factores como la trombina y el factor Xa que provocan depósitos de fibrina en la microvasculatura. Las células endoteliales son capaces de expresar las moléculas de adhesión y los factores de crecimiento, esto promueve la reacción inflamatoria y afecta la respuesta coagulación-fibrinólisis<sup>18</sup>.

El sangrado posoperatorio deriva de este estado coagulopático asociado con alteraciones plaquetarias. La disfunción plaquetaria se debe principalmente a la pérdida de

receptores de membrana GpIIb/IIIa que disminuyen su capacidad de agregación. Por otra parte, no se deben olvidar otros mecanismos contribuyentes como la hemodilución asociada al uso de cristaloides para purgar la bomba extracorpórea, la turbulencia y la presión osmótica que durante la CEC causan lesiones en la membrana celular de los eritrocitos y hemólisis<sup>18</sup>.

### **2.3. Transfusión sanguínea en cirugía cardíaca**

Como se sabe, los pacientes sometidos a cirugía cardíaca presentan un elevado riesgo de desarrollar alteraciones en la hemostasis y, por lo tanto, una mayor probabilidad de ser transfundidos. La transfusión de hemocomponentes es una forma de alotrasplante de tejidos. La seguridad de esta práctica es importante, ya que, a pesar de los estrictos protocolos de manejo y vigilancia, los eventos adversos siguen ocurriendo<sup>19</sup>.

El sangrado es un problema muy importante en la cirugía cardíaca y las complicaciones derivadas se asocian con peores resultados. Aproximadamente el 20 % de las reservas de productos sanguíneos de los bancos de sangre en el ámbito mundial se usan bajo este contexto. Las prácticas de transfusión de los centros hospitalarios son altamente variables, hasta en un 25 % de las transfusiones alogénicas, principalmente de plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas, se consideran inadecuadas. El uso inapropiado de hemocomponentes es de entre 15 % - 50 % y permaneció sin cambios durante los últimos 20 años<sup>10</sup>.

En cirugía cardiovascular, tanto el sangrado como la transfusión de glóbulos rojos empacados (GRE), PFC, los crioprecipitados y el concentrado de plaquetas están asociados con una mayor morbilidad y mortalidad, así como mayor estancia y costos hospitalarios. Además, parece existir una relación entre la cantidad de hemocomponentes transfundidos y la gravedad de las complicaciones desarrolladas<sup>20</sup>.

Esto radica en la baja disponibilidad de hemocomponentes y las complicaciones asociadas con la transfusión. Además, implica la importancia de la creación de protocolos de actuación multidisciplinarios que incluyan medidas preventivas, mecanismos eficaces de diagnóstico y algoritmos de tratamiento, con el fin de disminuir el consumo de productos sanguíneos.

### **2.3.1. Reacciones adversas asociadas con transfusión sanguínea**

Se define reacción adversa como una respuesta indeseable que se presenta en un paciente, asociado temporalmente con la administración de componentes sanguíneos. En la actualidad, el mayor riesgo para el paciente transfundido son las complicaciones no infecciosas y son causa importante de morbilidad. Las reacciones adversas a transfusión se clasifican en agudas y tardías según el tiempo de ocurrencia y, posteriormente, por su presunto origen inmunológico y no inmunológico<sup>21</sup>. A continuación se detalla la clasificación y se resume en la Tabla 1<sup>21</sup>.

#### ***2.3.1.1. Reacciones adversas agudas***

Ocurren durante las primeras 24 horas posteriores a la transfusión. Se dividen en aquellas de etiología inmunológica y no inmunológica<sup>21</sup>.

##### *2.3.1.1.1. Origen inmunológico*

- Reacción febril no hemolítica: se caracteriza por un aumento en la temperatura de al menos 1° C durante o poco después de la transfusión y que no es explicable por otra causa. Se observa frecuentemente en transfusión de plaquetas, ya que, al almacenarse a temperatura ambiente, esto promueve la activación de leucocitos y acumulación de citoquinas<sup>21</sup>.
- Reacción hemolítica aguda: los síntomas y signos clínicos y de laboratorio de aumento en la destrucción de los glóbulos rojos se producen después de una transfusión; los síntomas aparecen minutos después de comenzar la transfusión. Las características comunes de laboratorio son aumento de hemoglobina libre en el plasma, hemoglobinuria, disminución de haptoglobina sérica, hiperbilirrubinemia no conjugada, aumento de lactato deshidrogenasa<sup>21</sup>. La hemólisis resulta de la interacción de los anticuerpos del receptor con los antígenos presentes en los glóbulos rojos del donador, puede ser intravascular (mediada por Ig M que produce activación del complemento) o extravascular (destrucción de hígado y bazo por sistema fagocítico que reconoce la fracción Fc de la Ig G)<sup>22</sup>.
- Reacciones alérgicas: junto a las reacciones febriles no hemolíticas, estas son las

complicaciones más frecuentes. Se trata de reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE, los síntomas pueden aparecer en los primeros minutos de iniciada la transfusión, así como desarrollarse a través de las horas. Se presentan desde formas más leves (como urticaria) y progresivamente más graves (como angioedema) hasta anafilaxia, la forma más grave de reacción alérgica<sup>21</sup>.

- Lesión pulmonar asociada con la transfusión (TRALI): se trata de una forma de lesión pulmonar aguda y es una importante causa de morbimortalidad asociada con la transfusión. Se define bajo ciertos criterios como hipoxemia (índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤300 o SpO<sub>2</sub> <90 % aire ambiente), edema pulmonar no cardiogénico, síntomas desarrollados durante las 6 horas siguientes a la transfusión sin otras causas posibles de lesión pulmonar<sup>21</sup>.

#### 2.3.1.1.2. Origen no inmunológico

- Sepsis asociada con transfusión: se trata de una complicación poco frecuente, pero potencialmente letal. Se presume el diagnóstico si se presentan signos clínicos como fiebre (>39°C), taquicardia (>120 latidos/min), escalofríos, alteración de la presión arterial sistólica (cambios >30 mmHg) durante los primeros 90 minutos después de iniciada la transfusión. Como las plaquetas se almacenan a temperatura ambiente, son más susceptibles que los GRE a la contaminación bacteriana<sup>21</sup>.
- Sobrecarga circulatoria asociada con transfusión (TACO): complicación relacionada con la hipervolemia ocasionada por la transfusión de grandes cantidades de productos sanguíneos de forma rápida, lo que lleva insuficiencia cardíaca congestiva por sobrecarga circulatoria. Se encuentran en mayor riesgo pacientes ancianos, niños, pacientes con anemia crónica y pacientes con alteraciones cardíacas y renales previas. Puede precipitar edema pulmonar agudo en las 6 h posteriores a la transfusión y sus manifestaciones clínicas se asemejan a las de fallo cardíaco de otras etiologías: disnea, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, hipertensión, entre otros.
- Reacción hipotensiva transfusional: se define como la caída abrupta (>30 mmHg) y temprana (15 minutos) de la presión arterial sin otra causa aparente de hipotensión. Parecen estar producidas por la liberación de bradicinina y su

metabolito activo que actúan como potentes vasodilatadores. Ocurren con mayor frecuencia en pacientes hipertensos en tratamiento con IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y suelen responder rápidamente una vez suspendida la transfusión<sup>21,22</sup>.

### **2.3.1.2. Reacciones adversas tardías**

Ocurren después de las 24 horas de la transfusión sanguínea hasta incluso meses o años después de esta. De igual manera, se pueden clasificar en aquellas de origen inmunológico y no inmunológico<sup>21</sup>.

#### *2.3.1.2.1. Origen inmunológico*

- **Reacción hemolítica tardía:** ocurren tras la activación de anticuerpos contra antígenos presentes en los eritrocitos transfundidos. Los síntomas pueden aparecer días (si ya había existido una inmunización previa) a semanas (inmunización primaria) después de la transfusión de GRE con supuesta compatibilidad cruzada. Clínicamente, puede manifestarse como anemia inexplicable o no incremento de la hemoglobina después de una transfusión. La reacción hemolítica que se produce en estos casos suele ser extravascular y leve, la mayoría de los pacientes no requieren otro tratamiento aparte de transfusiones adicionales para mantener la hemoglobina deseada<sup>21,22</sup>.
- **Aloinmunización:** una transfusión puede provocar la sensibilización del receptor frente a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios o plasmáticos. Los anticuerpos ABO (tipo IgM) se producen naturalmente, sin embargo, se producen también anticuerpos (de tipo IgG) como respuesta a la inmunización por antígenos presentes en los productos transfundidos, lo que implica futuras respuestas inmunológicas cuando el receptor se exponga de nuevo al antígeno frente al cual se ha sensibilizado<sup>21</sup>.
- **Inmunomodulación asociada con transfusión:** se refiere a la regulación a la baja de la respuesta inmune celular del receptor causada por transfusión de sangre alogénica. Puede llevar a efectos perjudiciales como incremento de infecciones posoperatorias, recurrencia de cáncer y, posiblemente, hasta falla orgánica múltiple asociada con transfusión<sup>21</sup>.

Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico una desviación de la respuesta inmune mediada por linfocitos T ayudadores tipo 1 (estimulan la respuesta inmune mediante secreción de interleucinas IL-2, IL-12 e interferón- $\gamma$ ) hacia una mediada por linfocitos T ayudadores de tipo 2 (inducen tolerancia mediada por interleucinas IL-4, IL-5, IL-10)<sup>21</sup>.

- Enfermedad de injerto contra huésped asociada con transfusión: síndrome clínico caracterizado por fiebre, erupción maculopapular que evoluciona hasta bulas hemorrágicas, diarrea por enterocolitis, elevación de transaminasas, pancitopenia y hallazgos histológicos característicos que típicamente aparecen de 8-10 días después de la transfusión. Linfocitos T inmunocompetentes del donante en el hemoderivado a transfundir, reconocen como extraños y atacan los antígenos celulares del receptor inmunocomprometido, se produce entonces la liberación de mediadores inflamatorios que llevan a daño tisular<sup>21</sup>.

Aunque es poco frecuente, esta es una complicación grave, casi siempre fatal (mortalidad de 90 % de los casos). La muerte suele ser atribuible a infecciones. Debido a esto se enfatiza en la prevención, mediante la irradiación de los componentes sanguíneos a transfundir que tiene como finalidad evitar la proliferación de linfocitos, sin comprometer la funcionalidad del resto de las células<sup>22</sup>.

- Púrpura postransfusional: complicación relativamente inusual con preponderancia femenina. Ocurre entre los días 1-24 posteriores a la transfusión. Clínicamente, se presenta como sarpullido purpúrico y trombocitopenia (conteo plaquetario  $<10,000/\mu\text{L}$ ) lo que resulta en sangrado de membranas mucosas y de tracto gastrointestinal y urinario. La principal causa de mortalidad corresponde a hemorragia intracraneana<sup>21</sup>.

Se produce una rápida respuesta frente a los HPA-1 (Antígeno plaquetario humano) que, paradójicamente, no solo destruye las plaquetas transfundidas, sino también las propias. De forma común, se asocia con transfusión de GRE y con transfusión de plasma y plaquetas. El tratamiento se basa en la administración de inmunoglobulina intravenosa y la administración de concentrado de plaquetas es inefectiva para elevar el conteo plaquetario en estos pacientes. En cuanto a



prevención de recurrencia se incluye el uso de unidades de GRE lavados, antígeno negativos (HPA-1 negativos) y productos sanguíneos leucorreducidos<sup>21, 22</sup>.

### 2.3.1.2.2. Origen no inmunológico

- Hemosiderosis postransfusional: los pacientes que reciben transfusiones frecuentes por enfermedades como talasemia, enfermedad de células falciformes y otros tipos de anemia crónica tiene mayor riesgo de sobrecarga de hierro. Una unidad de GRE contiene 250 mg de hierro; con la destrucción posterior de las células el hierro se libera y almacena en forma de ferritina y hemosiderina. después de transfundidas 10-15 unidades de GRE en pacientes no sangrantes, se satura la capacidad de almacenamiento y de transporte (por la transferrina) de hierro, de modo que empieza a acumularse, inicialmente en el sistema reticuloendotelial y después en células parenquimatosas de casi todos los órganos, lo que produce un fallo orgánico<sup>21</sup>.

*Tabla 1 Resumen de reacciones adversas asociadas con transfusión sanguínea*

Tipo	Fisiopatología	Presentación clínica
<b>Aguda &lt;24 h postransfusional ORIGEN INMUNOLÓGICO</b>		
Reacción febril no hemolítica	Citocinas en la unidad sanguínea	Elevación temperatura >1°C, escalofríos, vómitos, malestar general
Reacción hemolítica aguda	Ac del receptor anti-Ag en GRE de donador Incompatibilidad ABO	Fiebre, escalofríos, hipotensión, dolor en zona de inserción IV, diátesis hemorrágica
Reacciones alérgicas	Reacción de IgE del receptor contra proteínas plasmáticas del donador	Desde prurito, urticaria, broncoespasmo, hasta hipotensión, estridor, edema
Lesión pulmonar asociada con la transfusión	Ac contra los Ag leucocitarios en donante o receptor	Hipoxemia, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia respiratoria, fiebre, hipotensión
<b>Aguda &gt;24 h postransfusional ORIGEN NO INMUNOLÓGICO</b>		
Sepsis asociada con transfusión	Productos sanguíneos contaminados	Fiebre, escalofríos, hipotensión en los 90 min siguientes de la transfusión
Sobrecarga circulatoria asociada	Sobrecarga de volumen en pacientes	Signos de insuficiencia

con transfusión	susceptibles	cardiaca congestiva, disnea, hipertensión
<b>Tardía &lt; 24 h postransfusional ORIGEN INMUNOLÓGICO</b>		
Reacción hemolítica tardía	Ac contra Ag de eritrocitos transfundidos	Fiebre, disminución de hematócrito, ictericia
Aloinmunización	Sensibilización del receptor frente a Ag eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios	Ejemplo: enfermedad hemolítica del recién nacido
Inmunomodulación asociada con transfusión	Disminución de respuesta inmune celular del receptor	Mayor probabilidad de infecciones posoperatorias, recurrencia de cáncer, disfunción multiorgánica
Enfermedad de injerto contra huésped	Destrucción tisular del huésped inmunocomprometido por linfocitos competentes del donador	Sarpullido, diarrea, fiebre, anorexia, vómitos, alteración de función hepática y de la médula ósea
Púrpura postransfusional	Ac contra Ag plaquetarios específicos	Trombocitopenia, púrpura, sangrado
<b>Tardía &gt; 24 h postransfusional ORIGEN INMUNOLÓGICO</b>		
Sobrecarga de hierro	depósitos de hierro en pacientes politransfundidos	Diabetes, cardiomiopatía, cirrosis

Ac: Anticuerpos Ag: Antígenos IV: Intravenoso.

Tomado de: Sahu, Hemlata y Verma (2014).

### 2.3.2. Transfusión asociada con hemorragia masiva

La transfusión masiva es un tratamiento que puede salvar la vida ante un *shock* hemorrágico, pero está acompañada de numerosas complicaciones. La hemorragia masiva hasta el momento no tiene una definición estándar, sin embargo, suele describirse como una tasa de pérdida de sangre de 150 ml por min, aquella que requiera transfusión del 50 % del volumen total de sangre de un paciente durante 3 horas o más de 10 unidades de GRE en 24 horas<sup>22</sup>.

En cirugía cardíaca este es un evento infrecuente, pero clínicamente significativo, las estimaciones varían considerablemente (2 %-10 %) según la definición de hemorragia masiva que se utilice. El sangrado masivo impone carga aditiva de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (aumenta ocho veces la probabilidad de muerte)<sup>23</sup>, para aquellos pacientes que reciben más de 4 unidades de GRE, la mortalidad aumenta

progresivamente por cada unidad adicional transfundida<sup>24</sup>.

El sangrado y transfusión masivos no son entidades idénticas y no deben usarse indistintamente. Los efectos nocivos del sangrado masivo (anemia aguda, hipovolemia, hipotensión, hipoperfusión de órgano blanco) son de origen diferente a los derivados de la transfusión masiva (reacción inmunológica, exposición a sustancias utilizadas para almacenamiento de sangre, dilución). Adicionalmente, tasas de sangrado muy altas (>150 ml/min) por un periodo corto de tiempo, no necesariamente requerirán transfusión, por lo tanto, hemorragia masiva no es sinónimo de transfusión masiva<sup>23</sup>.

Generalmente, se necesita transfusión masiva en situaciones de hemorragia no controlada, como después de un trauma o durante procedimientos quirúrgicos. En apartados anteriores, se enumeraron las complicaciones asociadas con la transfusión sanguínea en general, sin embargo, cuando se hace de forma masiva, se acompaña de sus propios efectos adversos derivados precisamente de esta particularidad de administración de grandes volúmenes de hemocomponentes en un corto periodo. Las complicaciones de mayor importancia son aquellas que componen la triada de la muerte: hipotermia, coagulopatía y acidosis<sup>25</sup>.

A) Hipotermia: múltiples factores contribuyen al desarrollo de hipotermia, como exposición corporal y cavidades abiertas, infusión de líquidos y hemocomponentes fríos intravenosos o alteración de la función termorreguladora. En cuanto a la transfusión de productos sanguíneos fríos, se sabe que esto contribuye con el desarrollo de hipotermia que, a la vez, se relaciona con múltiples efectos adversos como vasoconstricción periférica, acidosis metabólica, coagulopatía e infecciones<sup>25</sup>.

Las unidades de glóbulos rojos y plasma se almacenan refrigeradas (temperaturas entre 1-6°C), cuando se administran rápidamente y en grandes cantidades pueden conducir a hipotermia, si esta es severa (<30°C) la conducción cardíaca se ralentiza lo que potencialmente podría conducir a parada cardíaca<sup>22</sup>. Además, desempeña un papel importante en la cascada de la coagulación, por cada 1°C de caída en la temperatura se reduce la actividad de los factores de la coagulación en un 10 %, por lo que empeora la capacidad de formación de un coágulo. Muchas

veces se ignora el efecto de la temperatura en la coagulación *in vivo*, ya que los ensayos de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TPT) se hacen a 37°C<sup>25</sup>.

- B) Coagulopatía: pacientes sometidos a cirugía cardíaca se exponen a presentar anomalías hemostáticas, estas incluyen coagulopatía dilucional, por consumo de factores y trombocitopenia. Posiblemente, la hemorragia deriva de la combinación de depleción por consumo de los factores de la coagulación e hiperfibrinólisis. Las alteraciones correlacionan con el volumen total de sangre transfundida<sup>25</sup>.

Cuando se transfunde, disminuye la capacidad de mantener la concentración normal de eritrocitos, plaquetas y factores de la coagulación conforme el sangrado progresa. Esto porque durante los procesos de producción y almacenamiento de productos sanguíneos, se disminuye el número de plaquetas y se diluyen todos los componentes sanguíneos. Aun cuando se administren GRE, PFC y plaquetas en relación 1:1:1, esto no es un equivalente real a la sangre total, por lo tanto, inevitablemente habrá hemodilución<sup>25</sup>.

Por otra parte, la hipotermia y la acidosis contribuyen a la coagulopatía, por ejemplo, inhiben la interacción entre proteínas indispensables para la formación del tapón plaquetario<sup>25</sup>.

- C) Acidosis: la solución de almacenamiento mantiene los productos sanguíneos en un pH de alrededor de 7.0, al paso del tiempo (21-35 días) el pH disminuye hasta 6.6-6.8, en parte como resultado de la acumulación de CO<sub>2</sub>. El citrato, utilizado como anticoagulante en la solución de almacenamiento, se metaboliza en el cuerpo a bicarbonato, por lo tanto, pacientes que requieren altos volúmenes de productos sanguíneos podrían desarrollar alcalosis. La acidosis metabólica presente en estos pacientes posiblemente se asocia a hipoperfusión y contribuye con este fenómeno una vez excedida su capacidad de metabolizar citrato<sup>22, 25</sup>.

La acidosis exagera la coagulopatía, los factores de la coagulación son enzimas cuya función se altera en estas condiciones, por ejemplo, una disminución del pH de 7.4 a 7.0 reduce un 90 % la actividad del factor VIIa y hasta en un 70 % la del complejo protrombinasa factor Xa/ factor Va que es responsable de la conversión

de protrombina a trombina dando lugar a la última fase de la coagulación<sup>25</sup>.

Además de las mencionadas, estos pacientes presentan frecuentemente otra serie de complicaciones. El citrato funciona como quelante calcio; una vez sobrepasada la capacidad del paciente para metabolizarlo, los niveles de calcio iónico pueden caer y manifestarse como hormigueo, parestesia y alteraciones en la conducción cardíaca (prolongación del intervalo QT)<sup>22</sup>. Como consecuencia de la inactivación de la bomba de ATPasa sodio/potasio de la membrana de los eritrocitos, durante el almacenamiento de glóbulos rojos, la concentración de potasio aumenta en un intervalo de 7 hasta 77 mEq/L, la transfusión de grandes cantidades de GRE puede producir hiperpotasemia y las consecuencias que derivan de esto<sup>25</sup>.

Queda claro que la transfusión no es un acto exento de peligro, está documentado ampliamente el incremento de la morbimortalidad asociada con la transfusión de componentes sanguíneos. En concordancia con esto, los hemocomponentes son un recurso limitado e implican una serie de costos. Debido a lo anterior, la práctica clínica se ha desviado hacia políticas más restrictivas y es necesario reevaluar y redirigir las conductas transfusionales hacia una terapéutica guiada por objetivos.

#### **2.4. Hemostasia y modelos de la coagulación**

Se define hemostasia como el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. Se refiere al equilibrio entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes, bajo condiciones normales, se mantiene la sangre en estado líquido dentro de la vasculatura y, al mismo tiempo, de existir una lesión, permite iniciar una serie de mecanismos fisiológicos que conducen a la formación del coágulo<sup>26</sup>.

Para el estudio de la hemostasia se divide en 3 procesos principales: hemostasia primaria y secundaria, además del proceso de fibrinólisis, todos interrelacionados y simultáneos. La hemostasia primaria hace referencia a los procesos de adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria mediante los cuales se forma un tapón plaquetario. La hemostasia secundaria involucra la activación del sistema enzimático de coagulación, cuyo objetivo es formar la trombina y fibrina para la estabilización del coágulo. Finalmente, la fibrinólisis que terminará con la degradación del coágulo una vez reparado el daño tisular<sup>26</sup>.

Del modelo clásico de la coagulación, propuesto en 1964, deriva el concepto de cascada de la coagulación que se refiere a la activación secuencial de enzimas efectoras en dos vías independientes: la extrínseca y la intrínseca. La mayoría de los factores de coagulación circulan en el plasma en su forma inactiva como proenzimas, se activan tras el clivaje de residuos de serina y, a la vez, se convierten en enzimas tipo serinproteasas capaces de activar a otros (estos factores se denominan con el sufijo *a*). Cada reacción de estas vías deriva del ensamblado de un complejo compuesto por una enzima (factor de coagulación activado), un sustrato (proenzima de un factor de coagulación) y un cofactor que actúa para hacer posible la reacción<sup>27</sup>.

Las dos vías de activación secuencial convergen, finalmente, en la activación del factor X que desencadena una vía común para la formación del coágulo. La vía extrínseca se llama así al suponer que se activa por un factor externo al plasma (factor tisular), mientras que la vía intrínseca presupone que el factor activador está presente en el plasma que hace referencia a la interacción del colágeno subendotelial con el factor XII circulante. De este modelo derivan las pruebas clásicas de la coagulación: tiempo de tromboplastina parcial (TPT) y tiempo de protrombina (TP) que reflejan la vía intrínseca y extrínseca respectivamente. Sin embargo, resultan insuficientes para explicar el proceso de coagulación, ya que correlacionan con el proceso *in vitro*. No es posible explicar cómo se produce la secuencia *in vivo*<sup>27</sup>.

En un intento por abordar la hemostasia desde otra perspectiva, sobreviene un cambio conceptual hacia un modelo celular de la coagulación. Como aspecto más importante rompe con el paradigma del modelo tradicional en el que el papel de la célula era ofrecer únicamente una superficie donde los complejos procoagulantes podrían armarse, más bien considera a las células como elementos esenciales en el proceso de formación del coágulo y a las superficies celulares con características especiales para dirigir el proceso hemostático<sup>28</sup>.

Una contribución importante de este modelo se relaciona con la disposición de las secuencias intrínseca y extrínseca, se conoce que el factor VIIa no solo activa al X como se conoce previamente, sino también al IX, se establece un enlace entre las dos secuencias y ya no consideran como dos vías redundantes de activación de la vía común. Se estudia la coagulación como un único proceso lineal y escalonado que se desarrolla en tres fases:

iniciación, amplificación y propagación. La secuencia extrínseca se toma como la vía fisiológica de iniciación, a través de múltiples ciclos de retroalimentación positiva sobre las vías intrínseca y común, finalmente, propicia la generación de grandes cantidades de trombina, fibrinogénesis y agregación plaquetaria<sup>27</sup>.

En la actualidad, se sabe también que no todos los factores son enzimas con actividad serinproteasa, sino que algunos de ellos funcionan como coenzimas, como es el caso del factor tisular, factor V y factor VIII<sup>27</sup>. De manera general, el modelo celular logra una explicación más congruente con el fenómeno *in vivo* de la coagulación, incluso logra predecir el grado de repercusión clínica de alteraciones puntuales en el proceso hemostático<sup>27</sup>.

#### **2.4.1. Fisiología de la coagulación**

Se ahondará a continuación en la fisiología de la coagulación y sus 3 procesos principales: hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis de acuerdo con el modelo celular.

##### **2.4.1.1. Hemostasia primaria**

Se refiere una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Tiene lugar a los pocos segundos de producirse la lesión vascular y se lleva a cabo fundamentalmente gracias a la interacción entre las plaquetas y el endotelio. En condiciones normales, las plaquetas circulan de forma inactiva y no se adhieren a la pared del vaso sanguíneo, esto solo ocurre cuando hay exposición del colágeno subendotelial. Este proceso es rápido, pero efímero y se puede dividir en las siguientes fases: 1) adhesión, 2) activación y 3) agregación (ver Figura 1)<sup>26</sup>.

Al proceso inicial se le llama adhesión plaquetaria. Ante una lesión vascular las plaquetas se unen al subendotelio o al tejido perivascular expuesto a la sangre. El endotelio tiene múltiples proteínas adhesivas, la más importante de ellas es el colágeno que se une a receptores de glucoproteínas específicas en la membrana plaquetaria. La interacción entre la plaqueta, a través de la glucoproteína (GP) Ib/IXa y el colágeno se estabiliza mediante el factor de von Willebrand (FvW), este se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIb/IX se le una<sup>26</sup>.

Como consecuencia de esto ocurre la activación, las plaquetas cambian de forma y se convierten en esferas con pseudópodos. El colágeno activa la fosfolipasa A y C unidas a la membrana de la plaqueta que, a la vez, da origen a la formación de tromboxano A<sub>2</sub>, un potente vasoconstrictor. Simultáneamente, ocurre la desgranulación plaquetaria, en la que se liberan gran cantidad de sustancias activas como difosfato de adenosina (ADP), factor plaquetario 4, calcio, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A<sub>2</sub>, factor V, fibrinógeno, fvW. Algunas de estas sustancias se consideran agonistas, ya que aceleran la formación del coágulo y la reparación tisular y estimulan la unión de unas plaquetas con otras. Al reclutamiento de más plaquetas y el crecimiento del coágulo se le conoce como agregación plaquetaria. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno actúa como puente<sup>26</sup>.

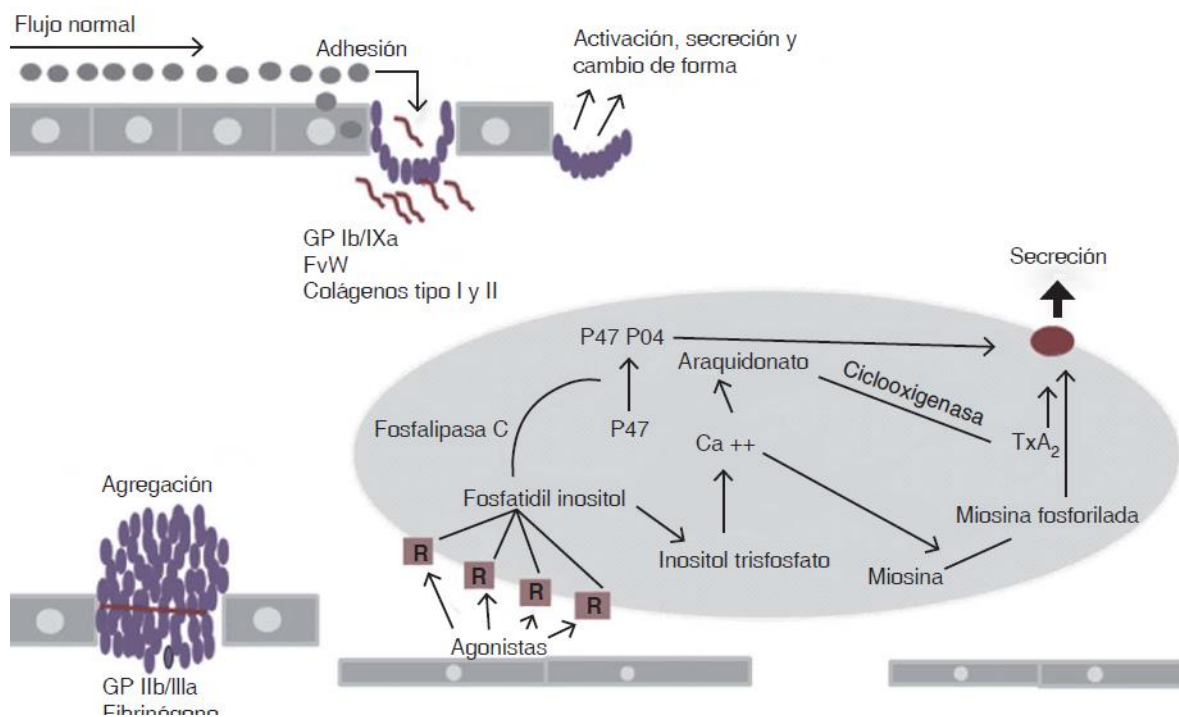


Figura 1 Hemostasia primaria: Fases de la respuesta plaquetaria después de la lesión vascular. FvW: Factor Von Willebrand. TxA<sub>2</sub>: Tromboxano A<sub>2</sub>

Tomado de: Flores-Rivera, Meza-Márquez, Nava-López y Ramírez-Morales, (2014).

#### 2.4.1.2. Hemostasia secundaria

Como se mencionó, la hemostasia secundaria implica la formación de un coágulo de fibrina que se une al tapón de plaquetas y lo fortalece. De acuerdo con el modelo celular se



divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación (ver Figura 2)<sup>26</sup>.

#### *2.4.1.2.1. Iniciación*

El factor VIIa y el factor tisular son elementos esenciales en el inicio de los procesos de hemostasia. El factor VII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva y sus funciones a las concentraciones fisiológicas son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El factor tisular es una glicoproteína transmembranal que no está en contacto con elementos de la sangre se sintetiza y expresa en las membranas de diferentes tipos celulares como fibroblastos, monocitos y endotelio lesionado. Asimismo, se encuentra fuera del sistema vascular hasta que existe pérdida de la integridad de este<sup>26, 27, 28</sup>.

De todos, el factor VII es el que tiene la vida media más corta y el único que en un porcentaje circula activo en el plasma (1 % como VIIa). La interacción entre el factor tisular y el factor VIIa es el proceso fundamental para que la hemostasia secundaria inicie, debe existir lesión endotelial que permita al factor VII del plasma entrar en contacto con el factor tisular expresado en las membranas celulares. El complejo FT/VIIa puede activar al factor X y IX, pero además puede autoactivarse. Se produce una fugaz activación de la secuencia extrínseca y la común, el factor Xa al combinarse con el factor Va producirá pequeñas cantidades de trombina<sup>26, 27</sup>.

El factor IX y la trombina generadas tienen la capacidad de difundir en el plasma hasta alcanzar la superficie plaquetaria y desencadenar la amplificación que se describirá más adelante. Por otro lado, la trombina es capaz de deshacer la unión del factor VIII y el fvW (ya que este es un factor inestable que requiere del fvW para transportarse en plasma), de manera que el factor VIII queda libre y actuará como cofactor del IX en la amplificación. Por otra parte, el fvW libre contribuye con la agregación plaquetaria, como se expuso, al mediar la unión entre el receptor glicoprotéico GPIb de la membrana plaquetaria y la matriz de colágeno expuesta<sup>27</sup>.

#### *2.4.1.2.2. Amplificación*

La fase de amplificación es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de la interacción de estas con los factores de la coagulación. Cuando las pequeñas cantidades de trombina formadas en la iniciación superan cierto umbral, desencadenan la

activación plaquetaria, a través de proteínas específicas de membrana, llamadas receptores activados por proteasa. La activación de las plaquetas genera un cambio rotacional de algunos lípidos de membrana que expresarán en su exterior residuos de fosfatidilserina que normalmente se encuentran en el interior. Este cambio genera una membrana procoagulante cargada negativamente que, por medio del calcio, adhiere y activa los factores de coagulación de la vía intrínseca y común que facilita múltiples asas de retroalimentación positiva en las cadenas de reacciones, de modo que cada factor puede activarse por su antecesor en la cadena de activación, pero también de manera alterna, por la superficie de la plaqueta activada<sup>26, 27, 28</sup>.

El principal de esos ciclos de retroalimentación positiva se activa por el factor IX y la trombina, liberados a la circulación durante la fase previa de iniciación. La trombina activa la superficie plaquetaria que adhiere y activa el factor IX y su cofactor, el VIII, separado previamente de su transportador, el vWF, también por efecto de la trombina. Los anteriores activan el factor X y este último, ayudado por su cofactor, el factor V, que es liberado de los gránulos alfa de la plaqueta activada, genera más trombina que reiniciará el proceso anterior. Este ciclo se repite de manera autosostenida, sin necesidad de nuevas secuencias de iniciación y genera nuevas moléculas de trombina en cada ciclo, hasta producirla en grandes cantidades<sup>27</sup>.

Dos complejos moleculares importantes se producen en esta fase que se agrupan en la superficie plaquetaria, esto facilita su interacción y aumenta la velocidad de las reacciones. Uno de estos es el conformado por IXa y su cofactor VIIIa, se cree que este complejo es 50 veces más eficiente para activar al factor X que el complejo de factor tisular/VIIa. El otro, llamado complejo protrombínico, agrupa al Xa y su cofactor Va para formar trombina<sup>26, 27</sup>.

#### *2.4.1.2.3. Propagación (fibrinógenesis y agregación plaquetaria)*

Las grandes cantidades de trombina generadas en la amplificación son responsables de la transformación final del fibrinógeno a fibrina. De forma inicial, se ensamblan espontáneamente cadenas mediante enlaces no covalentes. El factor XIII, en la desgranulación de las plaquetas, es responsable de convertir estos enlaces a covalentes y añade estabilidad al coágulo de fibrina<sup>27</sup>.

Como se mencionó, la activación plaquetaria induce la síntesis y secreción de sustancias que estimulan la agregación de otras plaquetas; entre estas desempeña un papel importante el ADP que actúa en el receptor P2Y<sub>12</sub> y que, finalmente, implica a un cambio conformacional en el receptor GP IIb/IIIa, por lo tanto, cada plaqueta activada expresa en su superficie hasta 12.000 copias, lo que estimula la unión de los polímeros de fibrina y la agregación plaquetaria<sup>27</sup>.

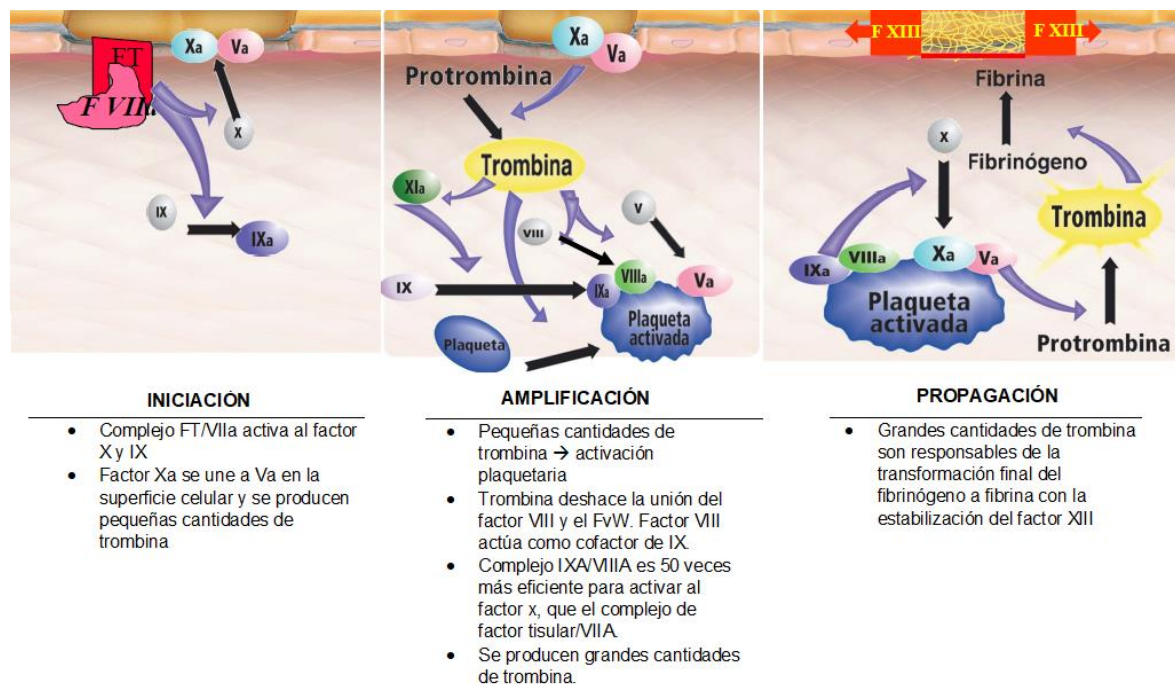


Figura 2 Modelo celular de la coagulación

Modificado de: Gómez Baute, Guerra Alfonso, Dita Salabert, Fernández Águila y Cabrera Zamora, 2011.

#### 2.4.1.3. Mecanismos inhibitorios de la coagulación y fibrinólisis

El estado fisiológico normal corresponde a una tendencia en la que los mecanismos inhibitorios previenen el inicio patológico o la propagación exagerada de la coagulación, de forma que se contenga al sitio de lesión vascular. El primero de estos bloquea la iniciación, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) es un polipéptido producido por el endotelio sano que bloquea las consecuencias de la unión entre el factor VIIa y el factor tisular<sup>26</sup>.

Otros mecanismos actúan una vez que ya se ha iniciado la coagulación, por ejemplo, la antitrombina que se activa, tanto de manera fisiológica como farmacológica (por heparina).

Esta actúa al inhibir todos los factores de coagulación que tengan acción serinproteasa (IX, X, XI, XII y trombina). La trombomodulina también es producto del endotelio sano y en unión con la trombina activa la proteína C que a la vez inactiva los factores V y VIII. El endotelio sano también secreta productos que constantemente inhiben la agregación plaquetaria, como el óxido nítrico, prostaciclina (con importante función vasodilatadora), así como una proteína que degrada el ADP circulante<sup>26</sup>.

Una vez formado el coágulo, la plasmina es responsable de la fibrinólisis. Las células endoteliales liberan activador del plasminógeno tisular como respuesta a la trombina y al factor XII, lo que resulta en la conversión de plasminógeno en plasmina. Cuando la activación de estos mecanismos fibrinolíticos supera a los inhibidores de activación del plasminógeno, se activa la plasmina y se une a la fibrina en un sitio específico en donde existen residuos de lisina y arginina, lo que resulta en la disolución del coágulo<sup>26,27</sup>.

#### **2.4.2. Coagulopatía asociada con cirugía cardíaca**

La cirugía cardíaca con CEC se asocia con importantes trastornos en el sistema hemostático. La incidencia de sangrado excesivo es de aproximadamente 20 % y hasta un 9 % de los pacientes requerirá de reexploración quirúrgica tras el procedimiento, debido a complicaciones hemorrágicas. La cantidad de sangrado y la transfusión son predictores independientes de morbilidad y mortalidad<sup>29</sup>. Entre las alteraciones hemostáticas más importantes relacionadas con la cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar se pueden destacar:

##### ***2.4.2.1. Coagulopatía dilucional***

La dilución de los factores de la coagulación, plaquetas y eritrocitos es consecuencia del cebado del circuito de derivación cardiopulmonar que, junto a la administración liberal de cristaloides, resulta en edema tisular, deterioro de la microcirculación y, por lo tanto, compromiso de la oxigenación e integridad endotelial. En cuanto a la formación del coágulo, el efecto final será una disminución de la fuerza de este, así como mayor propensión a la fibrinólisis<sup>12</sup>.

Además, la reanimación hemostática con GRE, PFC y plaquetas puede causar una dilución significativa, ya que estos productos sanguíneos se almacenan en soluciones

anticoagulantes, el recuento plaquetario se reduce y la concentración de los factores de la coagulación se reduce en aproximadamente 60 %<sup>12</sup>.

#### ***2.4.2.2. Hipotermia***

Además de la producida intencionalmente durante el procedimiento, clásicamente ocurre pérdida de calor secundaria al campo quirúrgico amplio y los largos tiempos de exposición. La coagulopatía inducida por hipotermia se asocia con un mayor riesgo de hemorragia y muerte, se atribuye a la disfunción plaquetaria, a la reducción de la actividad de factores de coagulación (por debajo de 33 ° C) y a la inducción de fibrinólisis. La disponibilidad de oxígeno tisular disminuye como consecuencia de la alteración de la actividad del 2,3-difosfoglicerato secundaria a la disminución de la temperatura<sup>12</sup>. La disfunción plaquetaria y la actividad enzimática alterada de los factores de coagulación son reversibles con la normalización de la temperatura corporal, lo que enfatiza la necesidad de prevenir y tratar la hipotermia de forma agresiva<sup>12</sup>.

#### ***2.4.2.3. Acidosis***

Se produce principalmente como consecuencia de la hipoperfusión y la administración excesiva de solución de NaCl durante la reanimación. La acidosis afecta a casi todas las fases del proceso de coagulación: a pH menores de 7.4 se altera la estructura de las plaquetas (toman forma esférica y pierden sus seudópodos), disminuye la actividad de los complejos de factores de coagulación, desciende la producción inicial de trombina (principal hecho responsable de la hemorragia coagulopática) y se produce una mayor degradación del fibrinógeno<sup>12</sup>.

#### ***2.4.2.4. Coagulopatía de consumo***

La derivación cardiopulmonar induce la activación de la coagulación a través de la vía intrínseca (por contacto con la superficie del circuito) y de la vía extrínseca (por contacto de la sangre con los tejidos dañados a consecuencia de la cirugía). Además, hay una mayor expresión de factor tisular que, junto al factor VII circulante, inician el proceso de coagulación y activación de las plaquetas, resultando en la generación de trombina con un mayor consumo de factores de coagulación y plaquetas. El consumo del factor von

Willebrand puede inducir un tipo de sangrado microvascular difuso secundario a la disminución de la capacidad de las plaquetas para unirse al endotelio. Además, la activación continua de plaquetas y su desgranulación las agota, lo que contribuye todavía más al estado hipocoagulable observado en el posoperatorio. Los anticoagulantes naturales, como la antitrombina y las proteínas C y S, también se consumen, lo hacen relativamente más que los factores procoagulantes, lo que puede llevar a un desequilibrio en la microcirculación<sup>12</sup>.

#### ***2.4.2.5. Hiperfibrinólisis***

La hiperfibrinólisis, responsable del sangrado microvascular en cirugía cardíaca es inducida como consecuencia de la lesión por isquemia-reperusión asociada con la circulación extracorpórea y al trauma quirúrgico sobre el endotelio del corazón y de los grandes vasos. Se fomenta la liberación del activador tisular del plasminógeno que cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina, responsable de la degradación del coágulo. Una vez que aparece este fenómeno, no puede tratarse con hemocomponentes, sino que debe abordarse con fármacos antifibrinolíticos<sup>12</sup>.

#### ***2.4.2.6. Anticoagulación***

La anticoagulación durante la cirugía cardíaca se logra mediante la administración de heparina no fraccionada que aumenta considerablemente la actividad antitrombina que inhibe la actividad de los factores de la coagulación XII, X, IX, VII y II. Con frecuencia, el sangrado posoperatorio excesivo se ha atribuido a una reversión insuficiente de la heparina con sulfato de protamina. Esto puede deberse al monitoreo de rutina de la anticoagulación con heparina con tiempo de coagulación activado (TCA) que no diferencia entre la coagulopatía atribuida a heparinización, dilución, disfunción plaquetaria, entre otras causas. La reversión excesiva de la anticoagulación con sobredosis de sulfato de protamina puede resultar en un grado similar de coagulopatía como la causada por la heparina<sup>12</sup>. Muchos de estos pacientes se medican con fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios que utilizan como profilaxis primaria y secundaria, lo que puede alterar la capacidad de coagulación perioperatoria y contribuir con el sangrado<sup>12</sup>.

### **2.4.3. Monitorización de la hemostasia y coagulación en el perioperatorio**

Las intervenciones tempranas para reducir el sangrado y restaurar la coagulación normal en cirugía cardíaca pueden disminuir las complicaciones y mejorar el resultado del paciente. Para guiar estas intervenciones, el trabajo de laboratorio pronto es esencial. Existe gran variedad de pruebas de laboratorio que le permiten al clínico orientar la terapia; comprender cómo se hacen e interpretan estas pruebas permite desarrollar algoritmos para guiar al clínico sobre cuando transfundir al paciente y cuáles productos usar.

### **2.4.4. Test clásicos de la coagulación**

En la práctica clínica habitual, el TP/INR y el TPTa se usan comúnmente para la evaluación del riesgo de hemorragia antes de un procedimiento invasivo o para evaluar el perfil de hemostático del paciente para la detección de coagulopatía y como guía de la terapia hemostática. Sin embargo, es importante cuestionar qué información se obtiene de un TP/INR y TPTa, estas son pruebas de coagulación basadas en plasma que se diseñaron para controlar los antagonistas de la vitamina K y la heparina, respectivamente y para evaluar las deficiencias del factor de coagulación. Estos ensayos no se diseñaron con la intención de monitorizar trastornos de coagulación perioperatorios, predecir sangrado o para guiar la terapia en el escenario de hemorragia perioperatoria<sup>30</sup>.

El panel de pruebas de coagulación clásicas incluye tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TPTa), índice internacional normalizado (INR), tiempo de coagulación activado (TCA), conteo plaquetario y fibrinógeno plasmático<sup>30</sup>.

- Tiempo de protrombina: medida de la vía extrínseca de la coagulación, valora los factores VII, X, V, II o I. El TP es el tiempo en segundos que le toma al plasma coagular tras la adición de factor tisular. Derivado del TP, el INR es la relación entre el TP de un paciente y una muestra de control elevada a la potencia del valor del índice de sensibilidad internacional (ISI) para el sistema analítico utilizado. ISI relaciona un lote particular de factor tisular con uno de referencia internacional<sup>31</sup>.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada: valora las reacciones de coagulación de la vía intrínseca o de contacto y la vía de coagulación común. Una matriz

activada (por ejemplo, sílice, celite, caolín, ácido elágico) y calcio se mezclan en la muestra de plasma y se mide el tiempo que tarda la muestra en coagularse. Puede prolongarse de existir alteración de los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II o I<sup>31</sup>.

- Tiempo de coagulación activado: se utiliza para medir la anticoagulación con heparina. Se basa en la capacidad de la sangre total para formar un monómero de fibrina visible en un tubo de vidrio el cual contiene algún activador de la coagulación<sup>31</sup>.
- Conteo plaquetario: medida puramente cuantitativa, no puede detectar disfunción plaquetaria preexistente, inducido por fármacos o adquirido en el perioperatorio. En general, un recuento bajo de plaquetas se asocia con un mayor riesgo de hemorragia<sup>31</sup>.
- Fibrinógeno plasmático: se obtiene tras agregar grandes cantidades de trombina al plasma citratado, el fibrinógeno se convierte en el factor limitante de la velocidad en la coagulación. Posteriormente, se compara el tiempo de coagulación de la muestra con una de niveles conocidos de fibrinógeno<sup>31</sup>.

Estas pruebas tienen varias limitaciones para la predicción y detección de una coagulopatía perioperatoria. Se hacen a una temperatura estandarizada de 37 °C, lo que limita la detección de coagulopatías inducidas por hipotermia. Las pruebas se hacen en el plasma, solo toma en cuenta el componente enzimático de la coagulación y se excluyen componentes celulares y vasculares, tampoco proporcionan datos sobre la formación del coágulo a través del tiempo y no pueden detectar la hiperfibrinólisis. Generalmente toman entre 40 y 90 minutos después de tomar la muestra de sangre para dar un resultado, incluso pasado ese tiempo los resultados podrían no reflejar el estado actual del sistema de coagulación del paciente<sup>31</sup>.

No existe asociación entre TP y TPTa preoperatorios con el sangrado perioperatorio o el requerimiento de transfusión. Hasta ahora, el factor de riesgo más identificado en sangrado posoperatorio es el bajo nivel de fibrinógeno, sin embargo, a pesar de su asociación con sangrado, un bajo fibrinógeno tiene un pobre valor predictivo positivo (<20 %). Un recuento plaquetario bajo se asocia con riesgo incrementado de transfusión<sup>1</sup>.



### **2.4.5. Test viscoelásticos: Tromboelastometría rotacional ROTEM**

Debido a las limitaciones de las pruebas de coagulación estándar, han cobrado importancia mejores técnicas de monitoreo, como las pruebas viscoelásticas. Al implantar pruebas a la cabecera del paciente, las intervenciones hemostáticas pueden ser individualizadas y dirigidas a objetivos, en lugar del uso indiscriminado hemocomponentes<sup>3</sup>. De las disponibles comercialmente, destacan las pruebas de tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM).

La tromboelastografía, fue descrita por primera vez por Hartert en 1948 como un método para evaluar todo el proceso de coagulación de forma gráfica, desde el inicio de la formación de coágulo hasta la fibrinolisis. A diferencia de las pruebas de laboratorio estándar realizadas en fracciones de plasma centrifugadas; se lleva a cabo en sangre entera y permite valorar la interacción entre los componentes celular y plasmático, mide la calidad del coágulo que no se registra en el perfil de coagulación de rutina.

La tromboelastometría rotacional (ROTEM), se fundamenta en el mismo principio, mantiene una buena correlación con la determinación convencional de TEG, pero tienen sus diferencias. Los beneficios más importantes de la tecnología de ROTEM incluyen la rápida disponibilidad de los resultados de las pruebas, una menor susceptibilidad al estrés mecánico, el movimiento y la vibración, además de proporcionar una reproducibilidad mejorada. Los datos también son continuos, digitales y recuperables para cálculos posteriores<sup>32</sup>. Las variables de ROTEM guardan correlación con los recuentos de plaquetas y niveles de fibrinógeno. En particular, los niveles decrecientes de fibrinógeno se pueden determinar rápidamente (<15-20 min) usando FIBTEM<sup>33</sup>.

#### ***2.4.5.1. Tecnología de ROTEM***

Se coloca una muestra de sangre entera citratada en una cubeta cilíndrica de plástico usando una pipeta automatizada. La muestra se recalcifica con CaCl<sub>2</sub> y se activa con un reactivo. Posteriormente, un pin de plástico se sumerge en la sangre, entre el pin y la cubeta hay una brecha de 1 mm que es puenteadada por la sangre o por el coágulo sanguíneo. El pin rota por medio de un resorte que alterna a la derecha y a la izquierda, mientras la sangre está líquida el movimiento no se restringe. Una vez que se genera trombina en la sangre, las

plaquetas se activan para expresar los receptores de glucoproteína (GP) IIb/IIIa y se forma y polimeriza la fibrina. Las interacciones de los receptores GP IIb/IIIa y la fibrina polimerizada aumentan el torque (viscoelasticidad). Tan pronto como la sangre coagula, el coágulo restringe la rotación del pin cada vez más con la creciente firmeza del coágulo. La descomposición de los filamentos de fibrina por fibrinólisis disminuye la resistencia a la torsión. Los cambios se detectan ópticamente y el microprocesador rastrea la formación y la descomposición del coágulo<sup>32,34</sup>.

#### ***2.4.5.2. Parámetros de ROTEM***

Estos parámetros resumen en la Tabla 2 y se representan gráficamente en la Figura 3.

- CT (tiempo de coagulación): tiempo desde el inicio de la medición hasta el inicio de la formación del coágulo. Se refiere al inicio del coágulo, formación de trombina, inicio de la polimerización. Influenciado por la actividad de los factores de coagulación<sup>32</sup>.
- CFT (tiempo de formación del coágulo): tiempo desde la iniciación de formación del coágulo hasta que se detecta una firmeza de 20 mm. Traduce polimerización de fibrina, estabilización del coágulo con plaquetas y factor XIII. Está influenciado por la actividad de factores de coagulación, conteo/función plaquetaria, formación de trombina, fibrina, fibrinógeno y hematocrito<sup>32</sup>.
- MCF (máxima firmeza del coágulo): se refiere a la firmeza del coágulo y traduce el incremento de la estabilización del coágulo por la polimerización de la fibrina, plaquetas y factor XIII. Además, está influenciado por concentración de fibrina y fibrinógeno, conteo/función plaquetaria, concentración de trombina, factor XIII y hematocrito<sup>32</sup>.
- ML (máxima lisis): reducción de la firmeza del coágulo después de la MCF, se refiere al porcentaje de disminución de la amplitud 60 minutos después de MCF en relación con la MCF. Traduce estabilidad del coágulo (ML<15 %) o fibrinólisis (ML>15 %)<sup>32</sup>.

*Tabla 2 Parámetros de ROTEM*

<b>Parámetro</b>	<b>Unidad</b>	<b>Definición</b>	<b>Información</b>
<b><i>Inicio de la formación del coágulo. Parámetros de activación de la coagulación y polimerización de la fibrina.</i></b>			
<b>CT</b>	Segundos	Tiempo, desde el inicio de la prueba hasta que la firmeza del coágulo alcanza una amplitud de 2 mm.	Actividad de los factores de coagulación, generación de trombina, influencia de anticoagulantes
<b>CFT</b>	Segundos	Tiempo entre 2 mm y 20 mm de amplitud de firmeza del coágulo	Formación de fibrina, contribución primaria de las plaquetas
<b><i>Parámetros de firmeza del coágulo</i></b>			
<b>A(x)</b>	Milímetros	Amplitud de firmeza del coágulo por minuto después del CT	Contribución de la fibrina y plaquetas
<b>MCF</b>	Milímetros	Amplitud máxima de firmeza del coágulo alcanzada durante la medición	
<b><i>Estabilidad del coágulo. Parámetros de lisis de coágulo</i></b>			
<b>LI</b>	%	Firmeza del coágulo residual a 30/60 minutos después del CT, descrita como % de la MCF	Fibrinólisis
<b>ML</b>	%	Lisis máxima detectada durante la corrida y descrita como de la MCF	

Tomado de: Akay, 2018.

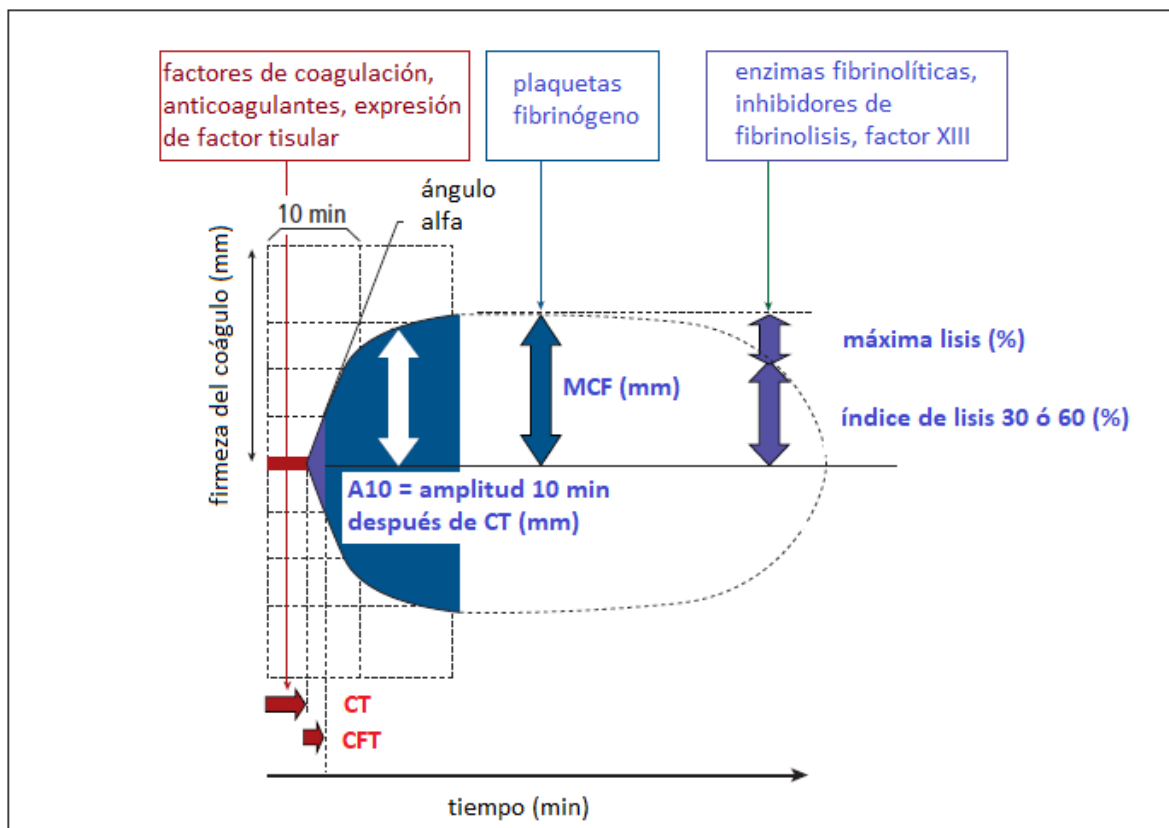


Figura 3 Trazo de ROTEM. Parámetros más importantes y su correlación clínica.

Modificado de: Görlinger, Pérez-Ferrer, Dirkmann, Saner, Maegele, Calatayud y Kim, 2019.

### 2.4.5.3. Pruebas de ROTEM

Las determinaciones de ROTEM se llevan a cabo con un activador. Asimismo, en las pruebas de laboratorio, varios activadores o inhibidores se añaden a la muestra para representar diferentes procesos de la hemostasia<sup>32</sup>.

- **EXTEM:** la coagulación se activa con una pequeña cantidad de factor tisular (tromboplastina). Típicamente, implica el inicio de la formación del coágulo en unos 70 segundos, lo anterior puede evaluarse en 10 minutos y brinda información similar a la prueba de TP<sup>32</sup>.
- **INTEM:** la coagulación se activa por vía de contacto (así como las pruebas TPTa y TCA). Por lo tanto, es sensible a las deficiencias de factores de la vía intrínseca y a la presencia de heparina en la muestra<sup>32</sup>.
- **FIBTEM:** la coagulación se activa como en EXTEM, pero se adhiere citocalasina

D como inhibidor de plaquetas. Permite un análisis cualitativo del componente funcional de fibrinógeno, ya que el coágulo resultante es dependiente de la formación de fibrina y su polimerización<sup>32</sup>.

- APTEM: la coagulación se activa como en EXTEM, pero se adhiere aprotinina o ácido tranexámico al reactivo, por lo tanto, el proceso fibrinolítico es inhibido *in vitro*. La comparación de EXTEM y APTEM permite la rápida detección de fibrinólisis en 10-20 minutos<sup>32</sup>.
- HEPTM: la coagulación se activa como en INTEM. La adición de heparinasa en el reactivo neutraliza el efecto de la heparina presente en la muestra y así permite el análisis de muestras heparinizadas<sup>32</sup>.

Los valores normales de los parámetros ROTEM proporcionados por el fabricante se muestran en la Tabla 3.

*Tabla 3 Intervalos de referencia en parámetros ROTEM*

	CT [s]	CFT [s]	Amplitud [mm]		MCF [mm]	Índice lisis [%]	
			A10 min	A20 min		LI 30 min	LI 60 min
INTEM	100-240	30-110	44-66	50-71	50-72	94-100	85-100
EXTEM	38-79	34-159	43-65	50-71	50-72	94-100	85-100
HEPTM	100-240	30-110			50-72		
FIBTEM			7-23	8-24	9-25		
APTEM	38-79	34-159			50-72		

Tomado de: Lier, Vorweg, Hanke, y Görlinger, 2013.

#### **2.4.5.4. Función plaquetaria: agregometría de impedancia**

Las plaquetas son un componente sanguíneo clave en la hemostasia. Como respuesta a una lesión vascular, son capaces de adherirse a la pared del vaso y desencadenar la agregación posterior de más plaquetas y otros componentes sanguíneos para la formación de un coágulo estable. La evaluación cualitativa de la función plaquetaria no se contempla entre las pruebas viscoelásticas básicas, el módulo de plaquetas ROTEM es un agregómetro de impedancia que cubre el punto ciego de la tromboelastometría convencional. Además, está destinado a la evaluación de la función plaquetaria en muestras de sangre anticoagulada y mide la agregación plaquetaria a través de la impedancia eléctrica<sup>6</sup>.

El módulo de plaquetas ROTEM está diseñado para utilizarse en pacientes a los que se aplican tratamientos antiplaquetarios u otros medicamentos que puedan tener impacto en la función plaquetaria, así como en los que se sospecha de disfunción causada por sepsis, trauma o circulación extracorpórea como es del interés de esta revisión. La sangre entera se pipetea en una cubeta que contiene una barra de agitación y electrodos energizados a cierta tensión, primero se determina una línea de base de impedancia, posteriormente, tras la adición de agentes activadores, se mide el aumento de la impedancia eléctrica en el tiempo, la cual es directamente proporcional al comportamiento de las plaquetas involucradas en el recubrimiento de los electrodos<sup>6, 10, 32</sup>.

Entre los parámetros de análisis se encuentran el área bajo la curva que refleja la agregación de manera global, desde el inicio de la medición hasta los 6 minutos de tiempo de ejecución, la máxima pendiente refleja la tasa de agregación y la amplitud a los 6 minutos como medida de la extensión de la agregación plaquetaria. Los resultados se interpretan según el activador utilizado para iniciar la agregación plaquetaria: en la prueba ARATEM las plaquetas se activan por ácido araquidónico, lo que permite evaluar pacientes tratados con inhibidores de ciclooxigenasa, en ADPTEM el activador es difosfato de adenosina, por lo que se permite valorar la función en pacientes tratados con antagonistas de ADP (por ejemplo, clopidogrel), en TRAPTEM las plaquetas se activan con un péptido activador del receptor de trombina, esto permite valorar pacientes tratados con antagonistas del receptor GPIIb/IIIa. La disfunción plaquetaria no inducida por fármacos puede detectarse en todas las pruebas, mientras que la secundaria a uso de medicamentos puede mostrar diferentes patrones de prueba<sup>10, 29, 32</sup>.

#### **2.4.6. Test a la cabecera del paciente y tiempo de intervención hemostática**

Los sistemas de monitorización de la hemostasia no son buenos predictores del sangrado, la alteración de las pruebas de laboratorio no justifica la transfusión de un paciente si este clínicamente no lo amerita. Por el contrario, en el paciente sangrante es vital un diagnóstico rápido y exhaustivo de las causas y así orientar la indicación del tratamiento más eficaz, reducir las necesidades de transfusión y las reintervenciones por sangrado<sup>7</sup>.

Las pruebas de TP, TPTa, INR, fibrinógeno y conteo plaquetario se utilizan en el manejo perioperatorio del sangrado. A excepción del conteo plaquetario, estas pruebas

requieren de la separación del plasma de la sangre completa antes de poder analizarse, implican entonces un tiempo de respuesta entre los 30 - 90 minutos. La elección del agente hemostático también afecta el tiempo en el que se lleva a cabo la intervención, algunos hemocomponentes necesitan descongelarse mientras que otros son accesibles en un menor tiempo. Los concentrados de factores pueden administrarse rápidamente porque se reconstituyen en pequeños volúmenes y se infunden independientemente del tipo de sangre<sup>3</sup>.

En sangrado severo, evitar el retraso de la terapia es clave. El tiempo de respuesta de las pruebas de laboratorio estándar es demasiado largo para guiar las decisiones clínicas. Entre los sistemas de monitorización a la cabecera del paciente, se cuenta en sala de operaciones con el tiempo de coagulación activado (TCA) que permite monitorizar la anticoagulación con heparina durante la CEC, esto acelera la coagulación por la vía de contacto. Se utiliza para asegurar la dosis de heparina necesaria para suprimir la actividad de la trombina y detectar heparina residual después de su neutralización con protamina. Sin embargo, la respuesta a la heparina varía de un paciente a otro, la coagulación puede verse afectada por otras condiciones como hipotermia, hemodilución y las anomalías plaquetarias que no son valorables con la prueba TCA. Su interpretación está limitada, por lo tanto, no puede utilizarse como guía para dirigir la terapia hemostática, clínicamente su uso se delimita a la valoración del efecto de la heparina en el ámbito perioperatorio<sup>7</sup>.

ROTEM en el punto de atención (a la cabecera del paciente) mediante la medición dinámica de la viscoelasticidad de una muestra de sangre entera, proporciona resultados rápidos en 10-15 min. Las amplitudes de firmeza del coágulo tempranas (a los 5 y los 10 minutos) correlacionan muy bien con la máxima firmeza del coágulo (MCF), la concentración plasmática de fibrinógeno y el recuento de plaquetas. ROTEM no solo permite un tiempo de respuesta más corto en comparación con las pruebas de coagulación estándar, sino que, en ensayos como el FIBTEM, resulta superior para predecir el sangrado y requerimiento de transfusión en diversos escenarios clínicos<sup>6</sup>.

## **2.5. Manejo hemostático con algoritmos guiados por ROTEM**

### **2.5.1. Conceptos básicos**

Todos los algoritmos guiados por ROTEM se basan en una estructura similar. El

objetivo de los algoritmos se centra en que, ante el escenario de una hemorragia, se realice una intervención hemostática correcta, con la dosis adecuada, en el momento oportuno (*tratar primero lo que mata primero*) y en la secuencia correcta<sup>6</sup>. El primer paso es siempre identificar la presencia o ausencia de una hemorragia clínicamente relevante y la posible necesidad de transfusión de sangre. El segundo paso se ocupa de cuestiones importantes específicas del entorno, como el manejo de la fibrinólisis y la reversión de la anticoagulación. Posteriormente, se valora el manejo de la firmeza del coágulo (función de las plaquetas y fibrinógeno)<sup>6</sup>.

Una deficiencia de fibrinógeno se asocia con frecuencia con un CT prolongado en el EXTEM. Solo si la amplitud del coágulo FIBTEM en el rastreo temprano a los 5 y 10 minutos ( $A5_{\text{FIBTEM}}$  o  $A10_{\text{FIBTEM}}$ ) es adecuada, se puede interpretar adecuadamente  $CT_{\text{EXTEM}}$ . Es decir, los resultados de ROTEM deben interpretarse en una secuencia razonable (amplitud temprana FIBTEM antes que  $CT_{\text{EXTEM}}$ ) como lo proporcionan los algoritmos, no de acuerdo con su disponibilidad. Se evitan así posibles malinterpretaciones de los resultados.

La concentración de fibrinógeno en el sangrado severo disminuye antes que la generación de trombina. Además, un aumento en la generación de esta última se asocia con un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas en comparación con una sustitución de sustratos, en particular, fibrinógeno. Por lo tanto, el manejo de la firmeza del coágulo, por ejemplo, una reducción de  $A5_{\text{FIBTEM}}$  y A5 en el ensayo EXTEM ( $A5_{\text{EXTEM}}$ ), debe preceder al manejo de la generación de trombina, por ejemplo, CT en el ensayo EXTEM o INTEM<sup>6</sup>.

Los intervalos de referencia se han establecido para diversas poblaciones de individuos sanos. En la práctica estos parámetros pueden usarse solo como orientación y no están diseñados para predecir los requisitos de transfusión<sup>6</sup>. Al utilizar algoritmos de manejo de sangrado guiado por ROTEM, debe tenerse en cuenta lo siguiente<sup>6</sup>:

- ROTEM no está diseñado para anticipar si sangrará un paciente, sino para aclarar por qué.
- Lo primero es determinar si existe hemorragia difusa (coagulopática/microvascular) y si se debe considerar la transfusión sanguínea. Si este no es el caso, el algoritmo ROTEM termina en este punto.
- No tratar resultados de laboratorio alterados en ausencia de hemorragia, evitar



cualquier sobretratamiento que pueda provocar eventos tromboembólicos y mayores costos de atención médica. Las pruebas de laboratorio tienen bajo valor predictivo positivo, las convencionales alrededor de 14 %–24 % y las viscoelásticas entre 15 %–24 %.

- Usar el alto valor predictivo negativo de ROTEM (90 %–97 %) permitirá excluir razones de sangrado. Los algoritmos son restrictivos y solo consideran las intervenciones hemostáticas con un alto potencial para detener el sangrado, pero evitan los eventos tromboembólicos.
- De ser normales los resultados de ROTEM, considerar el sangrado de origen quirúrgico e instaurar oportunamente el manejo.
- Deben tenerse en cuenta las limitaciones de cada dispositivo de diagnóstico y ensayo.

### **2.5.2. Alcances y limitaciones**

Las pruebas viscoelásticas como ROTEM permiten la predicción temprana de transfusión y una terapia dirigida a objetivos con fármacos hemostáticos específicos, concentrados de factor de coagulación y productos sanguíneos. Se realizan a la cabecera del paciente durante el perioperatorio, lo que proporciona una imagen dinámica y global del proceso de coagulación (todas las fases del proceso hemostático, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la posterior formación y lisis del coágulo). Se asocian con disminución en los requerimientos de transfusión, una menor incidencia de eventos adversos relacionados con transfusión y, en general, con un mejor resultado global de los pacientes con sangrado coagulopático durante cirugía cardíaca<sup>35</sup>.

Mediante representación gráfica, se estudian la formación del coágulo, la generación de trombina, la polimerización de fibrina y la lisis de coágulos. Se lleva a cabo en una muestra de sangre completa, por lo tanto, su análisis tiene en cuenta las complejas interacciones entre diferentes células sanguíneas y sus características bioquímicas y accede al perfil hemostático de la sangre en tiempo real al lado de la cama<sup>36</sup>.

La principal ventaja de las pruebas viscoelásticas frente al estándar es el tiempo de respuesta. Aunque la representación completa del coágulo tarda alrededor de 60 minutos, a los pocos minutos proporcionan datos acerca del estado hemostático del paciente. Los

parámetros como la amplitud a los 5 min y 10 min orientan al clínico a discriminar entre diferentes situaciones fisiopatológicas que podrían ser responsables de trastornos en la coagulación, por ejemplo, déficits de factores, niveles bajos de fibrinógeno, trastornos en la polimerización de la fibrina o disfunción plaquetaria.

Aunque la tromboelastometría es una valiosa adición al diagnóstico para el manejo de la coagulopatía perioperatoria, no debe pasarse por alto que este método, de ninguna manera, proporciona una imagen completa de la coagulación. Aunque utilizan sangre completa, son sistemas artificiales que ignoran por completo la dinámica de flujo. La adición directa de un activador evita automáticamente la hemostasia primaria, por lo tanto, no puede detectar trastornos a este nivel. Esto significa, por ejemplo, que el diagnóstico del síndrome de von Willebrand no es posible. Similar para el diagnóstico de la función plaquetaria, los efectos del ácido acetilsalicílico y los antagonistas de ADP (clopidogrel) no se pueden determinar, ya que la trombina interrumpe las acciones de los inhibidores de la agregación plaquetaria<sup>37</sup>.

No se puede valorar la hemostasia *in vivo* si no se toman en cuenta condiciones previas que se observan en el paciente y que pueden alterarla (hemoglobina, calcio iónico, pH, temperatura central). La prueba generalmente se lleva a cabo a 37°C, no es valorable la coagulopatía basada en hipotermia, acidosis o hipocalcemia<sup>35</sup>.

## **2.6. Protocolos de transfusión guiados por ROTEM en cirugía cardiovascular**

Es imperativo, en cualquier protocolo de manejo de hemorragia, detenerla como objetivo primordial. En este caso, ROTEM ayuda a descartar o confirmar tempranamente la coagulopatía e indicar la revisión quirúrgica o el producto sanguíneo a transfundir, así como mantener la perfusión y oxigenación tisular restaurando el volumen sanguíneo y la hemoglobina<sup>7</sup>.

Durante la cirugía cardíaca, el intervalo de tiempo para llevar a cabo intervenciones hemostáticas se limita al que está entre la reversión de heparina con protamina y el cierre del tórax y transporte del paciente a la unidad de cuidados intensivos. A esto se debe la gran importancia del tiempo de respuesta de las pruebas como ROTEM para el tratamiento oportuno de la hemorragia en estos pacientes<sup>6</sup>.

Diferentes algoritmos de manejo de sangrado en cirugía cardiovascular demostraron ser efectivos en la reducción de los requerimientos de transfusión, costos hospitalarios y mejora en el resultado de los pacientes. Los estudios que se han hecho con estos algoritmos incluyen un análisis profundo de la correlación entre los valores obtenidos en ROTEM y los resultados clínicos observados<sup>10</sup>. Esto último incluye desde interpretaciones básicas de los parámetros de ROTEM hasta la creación de protocolos altamente específicos guiados por parámetros particulares en alguna secuencia.

En primer lugar, la interpretación general de los resultados es fundamental. El equipo especial Essener-Runde del Hospital Universitario de Essen, Alemania, se creó para simplificar y estandarizar la interpretación de los resultados en ROTEM en diferentes escenarios. Se trata de una herramienta diagnóstica básica, de un manejo general de la hemorragia. Además, hace hincapié en la instauración de la terapia solo cuando hay sangrado difuso no quirúrgico y para la comprensión de este se debe conocer la correcta interpretación de los parámetros de ROTEM, como se describen a continuación<sup>35</sup>:

- Si CT en EXTEM está prolongado, se podría asumir deficiencia de factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X).
- Si A10 o MCF en EXTEM (o INTEM) está reducido o si CFT está prolongado, la causa de la hemorragia probablemente se deba a una deficiencia de fibrinógeno o la alteración de la polimerización de la fibrina (A10<sub>FIBTEM</sub> reducido) o una reducción importante en el conteo o la función plaquetaria (A10<sub>FIBTEM</sub> normal).
- Si en EXTEM (o INTEM) el índice de lisis está reducido hay fibrinólisis (LI < 85 % a los 60 minutos).
- APTEM valora si la terapia antifibrinolítica es efectiva para detener la lisis del coágulo. Si LI en APTEM permanece alterado, puede deberse a la retracción del coágulo mediado por plaquetas o estabilidad del coágulo alterada por deficiencia del factor XIII.
- Si CT en INTEM está prolongado, se valora HEPTTEM para diferenciar entre efecto de heparina (CT<sub>HEPTTEM</sub> normal) o deficiencia de factores de coagulación (CT<sub>HEPTTEM</sub> prolongado).

Con base en lo anterior, se crea el algoritmo Essener-Runde para el manejo del sangrado severo (ver Figura 4). Se trata de una aproximación muy básica a la interpretación de ROTEM, no es específica para cirugía cardíaca, pero es útil en la práctica ante una hemorragia por cualquier causa<sup>35</sup>.

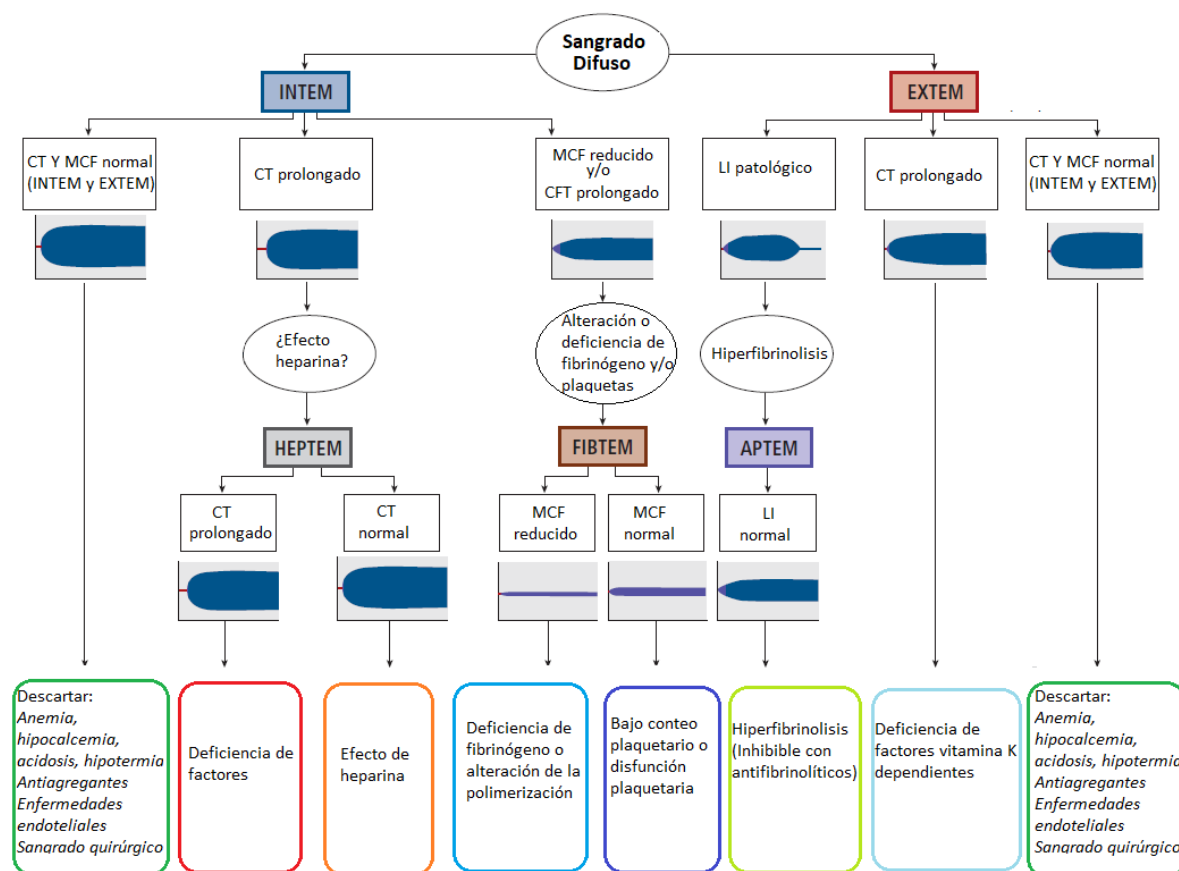


Figura 4 Algoritmo diagnóstico basado en ROTEM Essener-Runde.

Modificado de: Lier, Vorweg, Hanke y Görlinger, 2013.

Aparte del abordaje diagnóstico, guiado a la interpretación de los parámetros para dilucidar la causa de la hemorragia, otra forma de estudiar la aplicación de protocolos es al relacionar los diferentes productos hemostáticos con los parámetros ROTEM<sup>3, 10, 20</sup>:

- **Plaquetas:** la firmeza del coágulo en EXTEM refleja la interacción entre las plaquetas activadas por trombina y la polimerización de la fibrina a través de los receptores GPIIb-IIIa plaquetarios. Puede utilizarse A10 en EXTEM y FIBTEM para diagnosticar y diferenciar la necesidad de transfundir plaquetas o reponer

fibrinógeno. Se sospecha trombocitopenia ( $<100\ 000$  uds/ $\mu$ L) cuando MCF en EXTEM es  $<45$  mm y en FIBTEM es  $> 8-10$  mm. La transfusión de plaquetas generalmente se recomienda cuando MCF en EXTEM es  $<35$  mm; cuando es  $>45$  mm la trombocitopenia severa ( $<50\ 000$  uds/ $\mu$ L) es muy improbable, pero la disfunción congénita o la causada por fármacos antiagregantes no puede ser excluida. El estudio cualitativo de la función plaquetaria puede hacerse mediante agregometría.

- Plasma fresco congelado y complejo protrombínico (derivado plasmático concentrado de factores de coagulación dependientes de vitamina K: VII, IX, X, protrombina, proteína C y S): el CT en EXTEM o INTEM puede utilizarse para guiar la transfusión. Se considera la reposición de factores cuando los valores de CT están prolongados (EXTEM  $>100$  s, INTEM  $>240$  s) una vez que se han tratado o descartado efecto residual de heparina, trombocitopenia e hipofibrinogenemia (tomar en cuenta que la hipofibrinogenemia severa  $<70$ mg/dl puede prolongar el CT).
- Componentes ricos en fibrinógeno: para la reposición de fibrinógeno se utilizan crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno derivado del plasma. Niveles mínimos de 150-200mg/dl son necesarios cuando hay deficiencia multifactorial asociada con coagulopatía perioperatoria. Un valor de 10 mm MCF en FIBTEM se correlaciona bien con niveles de fibrinógeno de 200mg/dl se puede usar como valor de corte para guiar a reposición. FIBTEM se puede llevar a cabo en muestras heparinizadas (por ejemplo, durante CEC) por lo que la hipofibrinogenemia puede detectarse tempranamente.
- Factor VII activado recombinante: su eficacia clínica para generar trombina depende del factor tisular disponible, el cual no puede valorarse con ROTEM. Su uso es de segunda línea si hay falla terapéutica con las transfusiones de plasma y plaquetas.
- Terapia antifibrinolítica: la fibrinólisis sistémica puede causarse por la liberación endotelial de activador del plasminógeno tisular o por una inactivación insuficiente de este. En ROTEM se sospecha de hiperfibrinólisis cuando la disminución de la amplitud después de 60 minutos es mayor al 15 % de MCF. La

resolución de la fibrinólisis en APTEM (contiene inhibidor de plasmina) concomitante confirma el diagnóstico. Incluso en ausencia de fibrinólisis sistémica, un coágulo de fibrina tiende a ser más susceptible a la descomposición por plasmina después de la hemodilución debido a una pérdida progresiva de inhibidores de fibrinólisis endógenos.

Con todo lo expuesto y su integración es que se proponen los protocolos de manejo de la hemorragia en pacientes de cirugía cardiovascular. Diferentes algoritmos se han publicado y de manera general coinciden en su punto de partida que se refiere a la optimización de las condiciones hemostáticas previas (temperatura  $>36^{\circ}$ , pH  $>7.2$ ,  $\text{Ca}^{i2+} >1$  mmol/L, Hb  $>8$  g/dl) y la reversión del efecto de heparina con protamina, pero difieren en la priorización de otras intervenciones hemostáticas según los resultados de las pruebas viscoelásticas como la sustitución de fibrinógeno, administración de complejo protrombínico, transfusión de PFC, transfusión de plaquetas y terapia de rescate con factor XIII y factor VII activado recombinante<sup>20</sup>.

Görlinger *et al.*<sup>6</sup> basados en el corto tiempo para la intervención hemostática en cirugía cardíaca, proponen un algoritmo (ver Figura 5) alrededor de los parámetros que más rápido se pueden obtener en ROTEM. En los primeros 10-15 minutos se rescata información valiosa para una intervención temprana. Se discute detalladamente a continuación este algoritmo, específico para cirugía cardiovascular y basado principalmente en los valores de A5 y CT.

En primer lugar, tanto las guías europeas como las americanas, recomiendan (nivel de evidencia 1 A) los fármacos antifibrinolíticos para reducir el sangrado, la transfusión y la necesidad de reintervención en pacientes de cirugía cardíaca<sup>7</sup>. La mayoría de los pacientes reciben profilácticamente antifibrinolíticos (por ejemplo: ácido épsilon amino caproico) según sus protocolos locales, por lo tanto, el manejo guiado por ROTEM de la fibrinólisis es de menor importancia<sup>6</sup>.

La detección de efecto residual de heparina o una sobredosis de protamina es esencial en la cirugía cardiovascular antes de considerar otras intervenciones hemostáticas. La protamina se une al complejo heparina/antitrombina III neutralizándolo, usualmente se administra en una dosis proporcional a la heparina (la recomendación es alrededor de 1 mg

de protamina por cada 100 U de heparina total). La protamina que no se une al complejo heparina/antitrombina III queda libre en el plasma, donde tiene efectos anticoagulantes por inhibición de la trombina, trombocitopenia por activación de la cascada del complemento y disminución de la agregación plaquetaria<sup>38</sup>.

En particular, un tiempo de coagulación activado (TCA) prolongado no es específico para un efecto residual de heparina. En los centros que usan una proporción de 1:1 entre la dosis primaria de heparina y la dosis de protamina administrada para la reversión de la heparina, una sobredosis de protamina podría incluso ser el motivo de un TCA prolongado. Las pruebas como TCA y TPTa tienen una pobre correlación con las concentraciones de heparina determinadas por la actividad anti-Xa y la proporción  $CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM}$  guarda una buena correlación con la actividad anti-Xa. Una actividad anti-Xa por debajo de 0.2 U/ml correspondiente a una proporción  $CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM}$  menor de 1.25 no se asoció con un incremento del sangrado mediastinal posoperatorio<sup>6, 39</sup>. La sobredosis de protamina no solo se asocia con un incremento del TCA, sino también con una inhibición de la función plaquetaria. Esto se ha visto asociado con un incremento significativo en el sangrado, requerimiento de transfusión y la necesidad de reintervención tras cirugía cardíaca. Por lo tanto, una razón 1:1 entre las dosis de heparina y protamina, no es del todo recomendable, más bien una razón de 1:0.6-0.8 pareciera ser más efectiva y razonable. Asimismo, no es necesaria la administración de más protamina por un TCA prolongado<sup>6</sup>.

El fibrinógeno desempeña un papel determinante clave en el sangrado poscirugía cardíaca, ya que se diluye y se consume rápidamente durante y después de la derivación cardiopulmonar. Los niveles de fibrinógeno postCEC por debajo de 200 mg/dl que corresponden a  $A5_{FIBTEM} < 9$  mm, se asocian con un incremento significativo en la probabilidad de transfusión de 5 o más unidades de GRE. Se estableció como punto de corte un valor de  $A5_{FIBTEM} < 9$  mm para la reposición de fibrinógeno o crioprecipitados. La sustitución de fibrinógeno en pacientes con hipofibrinogenemia resulta muy efectiva para detener el sangrado, sin embargo, no hay mayor beneficio en alcanzar valores de  $A5_{FIBTEM} > 16$  mm (corresponden a niveles de fibrinógeno de 300 mg/dl), por tanto, se establece como meta alcanzar un valor de  $A5_{FIBTEM} \geq 12$  mm (correspondiente a fibrinógeno de 250mg/dl). Este nivel mencionado puede ser suficiente para compensar dilución o

disfunción de las plaquetas tras la CEC, solo si persiste el sangrado se propone alcanzar  $A5_{FIBTEM} \geq 15 \text{ mm}^6$ .

*Tabla 4 Sustitución de fibrinógeno guiada por FIBTEM*

Meta de aumento en A5 FIBTEM en mm	Dosis de fibrinógeno (mg/kg)	Concentrado de fibrinógeno (ml/kg)	Crioprecipitado (ml/kg)
2	12.5	0.6 (1 g por 80 kg)	1 (5 U por 80 kg)
4	25	1.2 (2 g por 80 kg)	2 (10 U por 80 kg)
6	37.5	1.9 (3 g por 80 kg)	3 (15 U por 80 kg)
8	50	2.5 (4 g por 80 kg)	4 (20 U por 80 kg)
10	62.5	3.1 (5 g por 80 kg)	5 (25 U por 80 kg)
12	75	3.8 (6 g por 80 kg)	6 (30 U por 80 kg)

Tomado de: Görlinger, Pérez-Ferrer, Dirkmann, Saner, Maegele, Calatayud y Kim, 2019.

Por otra parte, la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria son frecuentes en la cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar y deben considerarse como una hemorragia intra y postoperatoria. Debido a que las pruebas viscoelásticas no son sensibles a los efectos de los fármacos antiplaquetarios, la CEC y la protamina en la función plaquetaria, la agregometría de impedancia es un complemento ideal para la tromboelastometría en cirugía cardiovascular.

Llevar a cabo la prueba en el preoperatorio permite valorar de antemano si existe defecto residual de la función plaquetaria en pacientes tratados con fármacos antiplaquetarios. Aún más importante el estudio en el intra y posoperatorio para el manejo de la hemorragia perioperatoria, los resultados de las pruebas de función plaquetaria realizados después de la administración de protamina demostraron tener correlación con el sangrado a través de los tubos torácicos y el requerimiento de transfusión, según el grado de inhibición plaquetaria. Estudios han demostrado que la incorporación del estudio de la función plaquetaria por agregometría a los algoritmos de transfusión se asocia con una reducción en el sangrado y los requerimientos de transfusión en pacientes de cirugía cardíaca<sup>6</sup>.

El componente final del algoritmo se refiere a la alteración en la generación de trombina. Se trata de una deficiencia en los factores de coagulación de la vía extrínseca cuando el valor de  $CT_{EXTEM}$  es mayor de 80 segundos si  $A5_{FIBTEM}$  es normal ( $\geq 9 \text{ mm}$ ). Se ha observado relación entre  $CT_{EXTEM} > 84$  segundos con valores de INR por encima de 1.5. Un



incremento de 40 %-60 % en la actividad de los factores dependientes de vitamina K es suficiente para generar la trombina necesaria sin aumentar el riesgo de trombosis. La reposición de factores con complejo protrombínico se asocia con un menor riesgo de eventos tromboembólicos, en contraste con el PFC, se asocia con menor riesgo de sobrecarga circulatoria asociada con transfusión y falla del ventrículo derecho<sup>6</sup>. Se resume, de manera gráfica, el algoritmo previamente expuesto (ver Figura 5).

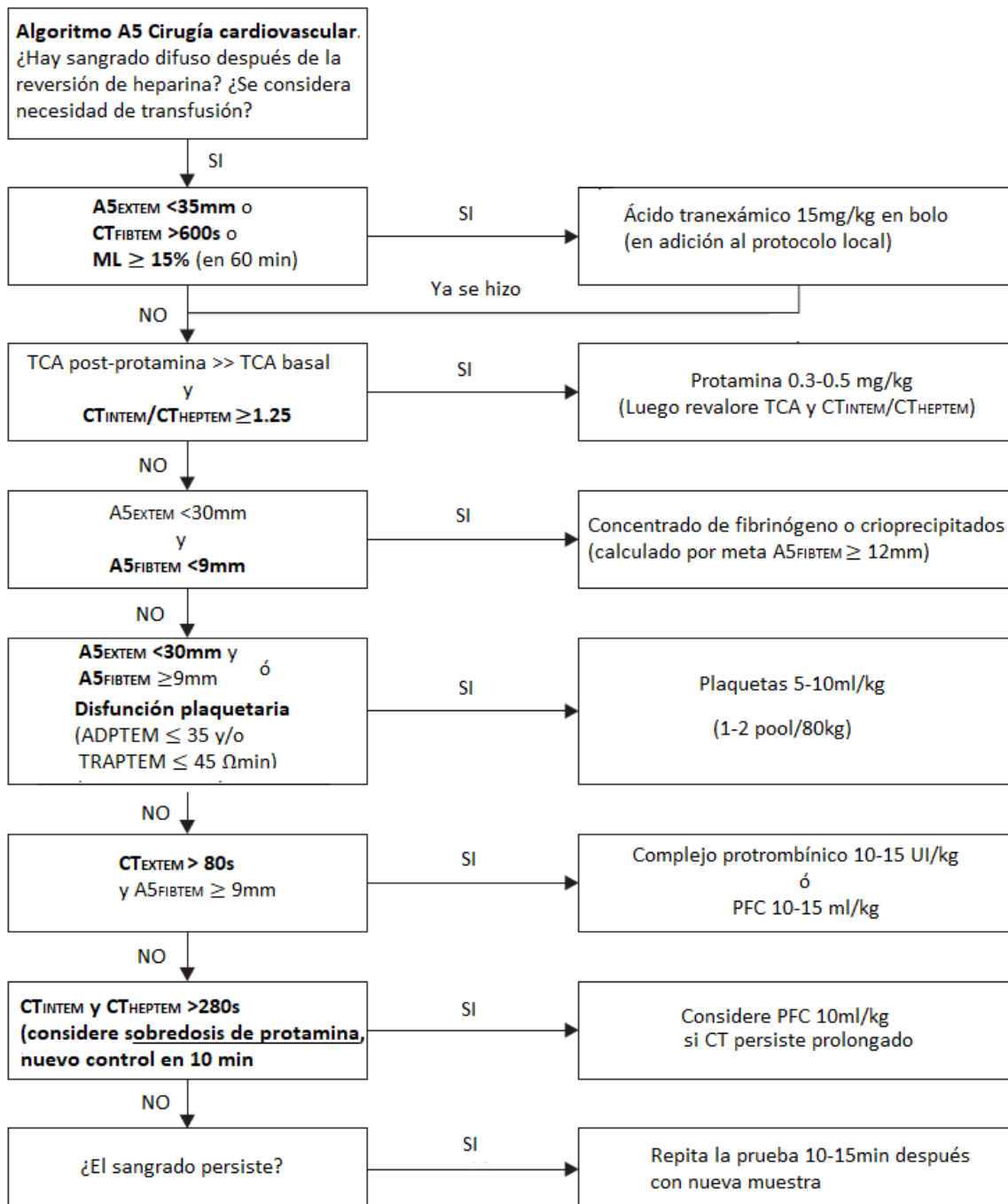


Figura 5 Algoritmo A5 para reanimación hemostática en cirugía cardiovascular

Modificado de: Görlinger, Pérez-Ferrer, Dirkmann, Saner, Maegele, Calatayud y Kim, 2019.

## 2.7. Impacto de la transfusión de hemocomponentes guiada por análisis tromboelastométrico

El mecanismo multifactorial que conduce a la hemorragia postoperatoria en la cirugía

cardíaca, un algoritmo diagnóstico y terapéutico integral es mucho más razonable que las intervenciones aisladas para un control efectivo del sangrado y la reintervención quirúrgica<sup>41</sup>. Se han realizado múltiples estudios con el uso de diferentes algoritmos con el objetivo de determinar la relación entre el manejo hemostático guiado por ROTEM y los resultados clínicos de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Se han encontrado relaciones entre la implementación de algoritmos de manejo de sangrado guiados por ROTEM y una reducción significativa en el sangrado, los requisitos de transfusión, las tasas de complicaciones y los costos hospitalarios<sup>6</sup>.

### **2.7.1. Requerimiento de transfusión**

El análisis de diversos estudios que evaluaban la transfusión de glóbulos rojos empacados a las 24 y 48 horas posteriores a cirugía cardíaca concluyó que el uso de pruebas viscoelásticas tuvo efecto beneficioso significativo en reducir el número de pacientes que recibieron una transfusión de glóbulos rojos. En cuanto a otros hemocomponentes, en general, se asocia con menor volumen transfundido cuando se siguen protocolos guiados por pruebas viscoelásticas. Aunque no todos los estudios alcanzan significancia estadística, sugieren un efecto beneficioso en cuanto a reducción del número de pacientes que recibieron transfusión de cualquier componente sanguíneo<sup>31</sup>.

Varios estudios han demostrado consistentemente que los requisitos de transfusiones disminuyen en alrededor del 50 % en pacientes de cirugía cardíaca cuando se utilizan pruebas diagnósticas en el punto de atención<sup>42</sup>. Deppe *et al.*, reportaron en su metanálisis (que incluyó 9 estudios aleatorizados controlados, 8 estudios de cohortes y 8332 pacientes) un odds ratio (OR) de 0,63 (IC del 95 %, 0,56-0,71; P <0,0001) para pacientes que recibieron productos sanguíneos alogénicos en general, 0,63 (IC del 95 %, 0,50–0,78; P <0,0001) para transfusión de glóbulos rojos, 0,31 (IC 95 %, 0,13–0,74; P <0,0001) para transfusión de plasma, 0,62 (IC 95 %, 0,42–0,92, P = 0,0292) para transfusión de plaquetas, 0,56 (IC 95 %, 0,45–0,71; P <0,00001)<sup>43</sup>.

El sangrado y la necesidad consecutiva de transfusión de GRE en el periodo intraoperatorio y las primeras 24 h después de la cirugía, probablemente reflejan coagulopatía asociada con la cirugía. En este periodo, 2 unidades más de GRE se transfunden en pacientes cuya terapéutica se guía con métodos estándar *versus* la guía por tromboelastometría. En la

cirugía cardíaca compleja, más del 20 % de las transfusiones de sangre (específicamente el 15 % de los GRE, el 32 % de la PFC y hasta el 47 % de las transfusiones de plaquetas) se han considerado inadecuadas. Una reducción en la exposición del paciente a productos sanguíneos alogénicos puede minimizar la incidencia de complicaciones relacionadas con la transfusión, puede influir beneficiosamente en el resultado clínico y reduce los costos primarios y secundarios de las transfusiones<sup>44</sup>.

### **2.7.2. Resultados clínicos del paciente**

El sangrado, medido como el drenaje por los tubos mediastinales, es menor en los pacientes tratados según los protocolos que incluyen ensayos viscoelásticos<sup>31</sup>. Se ha demostrado que el uso pruebas viscoelásticas después de la derivación cardiopulmonar, tienen mayor sensibilidad y especificidad en la identificación de pacientes con riesgo de hemorragia en comparación con las pruebas de coagulación estándar. En particular, también son superiores a otras pruebas de coagulación para identificar pacientes con sangrado posquirúrgico que requiere reintervención urgente<sup>42</sup>. Asimismo, la tasa de reexploración debido al sangrado posoperatorio disminuyó significativamente<sup>43</sup>.

La incidencia de lesión renal aguda postoperatoria se reduce (OR 0.77, 95 % CI, 0.61–0.98; P = 0.0278), así como la de eventos tromboembólicos (OR 0.44 (95 % CI, 0.28–0.70; P = 0.0005)<sup>43</sup>. Cuando se considera el resultado compuesto de cualquier evento adverso, la reducción es significativa cuando se utiliza ROTEM en comparación con las pruebas de coagulación estándar<sup>31</sup>. En cuanto a la estancia hospitalaria, los estudios reportan menores estancias en la unidad de cuidados intensivos en los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca tratados con base en pruebas viscoelásticas, aunque la duración de la estadía total es similar<sup>31</sup>.

La reducción en el requerimiento de transfusión de sangre alogénica, la menor alteración de la función renal, la disminución de la incidencia de eventos tromboembólicos y la tasa de reexploración no se reflejaron en una disminución de la mortalidad estadísticamente significativa. Sin embargo, los estudios valoran la mortalidad hospitalaria en general, sin considerar factores que podrían influenciarla como comorbilidades graves, reducción de la función cardíaca o renal o infecciones<sup>31,43</sup>.

### 2.7.3. Costos de la atención médica

Finalmente, la elección de la terapia hemostática tiene relevancia económica. Weber *et al.*, estudiaron a pacientes de cirugía cardíaca y demostraron que, independientemente de los costos secundarios de la transfusión, los análisis de los costos acumulativos de la terapia hemostática mostraron que el manejo de la coagulación convencional eran casi el doble que el manejo de la coagulación guiada por ROTEM<sup>44</sup>.

La tecnología ROTEM implica un costo mayor que el invertido en las pruebas de coagulación convencionales. Sin embargo, los estudios sugieren que las pruebas viscoelásticas ahorran costos y son más efectivas que las pruebas de laboratorio estándar en pacientes de cirugía cardíaca. ROTEM se asoció con un ahorro de costos de poco más de \$50.00 por paciente de cirugía cardiovascular<sup>42</sup>.

Los ahorros en costos se pueden dividir en aquellos asociados con transfusiones y por reducir las complicaciones potencialmente prevenibles. La transfusión de hemocomponentes, cuando se presenta, puede estar asociada con eventos adversos o complicaciones. El principal ahorro se observa en pacientes con alto riesgo de sangrado<sup>6</sup>, ya que el sangrado perioperatorio puede ser bastante costoso independientemente de los costos de los agentes utilizados para tratarlo. En cirugía cardíaca compleja, el costo de la atención para pacientes transfundidos (que reciben al menos una unidad de GRE, PFC, plaquetas o crioprecipitados) es 133.2 % mayor en comparación con aquellos no transfundidos<sup>23</sup>.

### Capítulo III. Discusión

Los pacientes operados de cirugía cardíaca tienen alto riesgo de sangrado y transfusión. Además, está documentado el incremento de la morbimortalidad asociada con la transfusión de componentes sanguíneos, por otra parte, el uso de algoritmos para el manejo de la hemorragia ha demostrado disminuir los requerimientos de transfusión. Por lo tanto, es imprescindible establecer protocolos de actuación que incluyan medidas preventivas, así como mecanismos eficaces de diagnóstico y tratamiento<sup>7</sup>.

En primer lugar, en la valoración preoperatoria de la hemostasia y su optimización, son numerosos los factores que se han asociado con un mayor riesgo de recibir una transfusión en el perioperatorio (ver Tabla 5). La identificación de estos factores es vital para tomar medidas de conservación de sangre que puedan limitar las necesidades de transfusión. Por ejemplo, la anemia preoperatoria aumenta la probabilidad de transfusión y se asocia con una mayor mortalidad perioperatoria, su causa debe identificarse y corregirse antes de una cirugía cardíaca electiva.

Por otro lado, el déficit de hierro o folatos constituye un tercio de las causas de anemia en pacientes mayores de 65 años, entre otras causas la insuficiencia renal y el estado inflamatorio crónico. Un valor de hemoglobina inferior a 12 g/dl en mujeres y a 13 g/dl en hombres debería estudiarse, para que se establezca un diagnóstico diferencial de la anemia e indicar el tratamiento apropiado. El tratamiento de la anemia ferropénica con hierro intravenoso es de elección sobre el hierro vía oral en la población quirúrgica y su administración se calcula con base en la hemoglobina actual del paciente. En otros pacientes, como aquellos con insuficiencia cardíaca que también tienen insuficiencia renal asociada, el tratamiento preoperatorio con eritropoyetina mejora el estado clínico y es seguro, con la salvedad de pacientes con coronariopatía grave<sup>7</sup>.

*Tabla 5 Factores de riesgo asociados con sangrado o transfusión sanguínea durante o después de la cirugía cardíaca*

Factores relativos al paciente	Factores relativos al procedimiento	Factores relativos al proceso
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad avanzada o &gt; 70 años</li> <li>- Anemia preoperatoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de CEC largo</li> <li>- Reintervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de algoritmos de transfusión</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sexo femenino</li> <li>- Baja superficie corporal</li> <li>- Terapia antitrombótica</li> <li>- Coagulopatía preoperatoria</li> <li>- Shock cardiogénico</li> <li>- Insuficiencia cardíaca congestiva</li> <li>- Fracción de eyección baja</li> <li>- Insuficiencia renal</li> <li>- Diabetes mellitus insulina-dependiente</li> <li>- Vasculopatía periférica</li> <li>- Sepsis preoperatoria</li> <li>- Fallo hepático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tipo de intervención quirúrgica: cirugía aorta ascendente&gt;valvular+derivación coronaria&gt;valvular&gt;derivación coronaria</li> <li>- Dosis altas de protamina</li> <li>-Grandes volúmenes recuperados en recuperador celular</li> <li>- Uso de altas dosis de coloides</li> <li>- Necesidad de transfusión en CEC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>guiada por <i>test</i> a la cabecera del paciente</li> <li>- Uso de arteria mamaria interna</li> <li>- Bajas dosis de heparina</li> <li>- Hipotermia en la unidad de cuidado intensivo</li> </ul>
---	--	--

Tomado de: Paniagua, Fita, Rivera, Parramon, Koller, Basora... March, 2013.

Cuando se estudia la terapia hemostática en el contexto de cirugía cardíaca es imperativo comprender la condición especial que la caracteriza, la circulación extracorpórea interfiere en la hemostasia normal a través de varios mecanismos como hemodilución de células y proteínas. La hipotermia enlentece la actividad enzimática de las proteínas de la cascada de la coagulación, disminuye la síntesis de factores, altera la función plaquetaria e induce fibrinólisis, además, la sangre aspirada reinfundida es rica en factor tisular, activador tisular del plasminógeno y citocinas proinflamatorias y el contacto de la sangre con el circuito favorece la activación de la coagulación, la fibrinólisis e inflamación.

Debido a lo anterior, el resultado puede ser una alteración hemostática que predisponga a hemorragia, así como un estado hipercoagulable. La hemodilución reduce en 30 %-50 % el conteo plaquetario, tanto la vía intrínseca de contacto como la extrínseca mediante activación de factor tisular secundario a inflamación están involucradas en la disfunción plaquetaria asociada con CEC. Esta última, en conjunto con la trombocitopenia, se consideran la principal anomalía responsable del sangrado en cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar<sup>7</sup>.

La hiperfibrinólisis es un componente importante de la coagulopatía asociada con CEC, como medida de conservación sanguínea para reducir la necesidad de transfusión, el tratamiento profiláctico con antifibrinolíticos ha sido ampliamente estudiado y ha demostrado ser eficaz en cirugía cardíaca, disminuye la activación hemostática, además,

reduce el sangrado y las transfusiones de productos sanguíneos alogénicos. Los fármacos análogos de la lisina, como el ácido tranexámico y ácido épsilon amino caproico, inhiben la actividad proteolítica de la plasmina al unirse, de forma reversible, al plasminógeno en el lugar de unión de la lisina.

Existe poca evidencia para apoyar el uso de un antifibrinolítico sobre otro con respecto a la pérdida de sangre y los requisitos de transfusión. Algunos estudios no muestran diferencias, mientras que otros indican que el ácido tranexámico es más potente como agente ahorrador de sangre. Sin embargo, la literatura también destaca los posibles efectos secundarios negativos de grandes dosis de este que pueden asociarse con la actividad convulsiva en pacientes de cirugía cardíaca de adultos y pediátricos.

Leff *et al.*, en un estudio aleatorizado, doble ciego llevado a cabo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar, concluyeron que la habilidad del ácido épsilon amino caproico para reducir el requerimiento de transfusión intraoperatorio y 24 horas postoperatorio era estadísticamente significativo comparado con el ácido tranexámico. Además, no encontraron diferencias significativas al comparar los eventos adversos de los dos medicamentos antifibrinolíticos<sup>7, 45, 46</sup>.

Precisamente, por las alteraciones hemostáticas que implica la cirugía con circulación extracorpórea, la monitorización adecuada, rápida y eficaz, desempeña un papel fundamental en la terapéutica de los pacientes sometidos a estos procedimientos. Los sistemas de monitorización de la hemostasia no son buenos predictores del sangrado, por lo tanto, si el paciente no sangra, la alteración de las pruebas de hemostasia no debería justificar la transfusión. En el escenario de un paciente sangrante, un diagnóstico rápido y exhaustivo de las causas del sangrado que permita orientar la indicación del tratamiento más eficaz puede reducir las necesidades de transfusión y el número de reintervenciones por sangrado.

Las pruebas de laboratorio convencionales tienen limitaciones importantes, principalmente al margen del tiempo necesario para tener resultados, además de la poca capacidad para predecir el sangrado y al hacerse en plasma y no en sangre entera no reflejan la interacción *in vivo* de los componentes plasmáticos (factores de coagulación) con los celulares (eritrocitos y plaquetas). Entre los sistemas de monitorización a la cabecera del paciente se encuentra ROTEM que evalúa las características del coágulo basándose en la



viscoelasticidad de la sangre entera después de activar la coagulación con un reactivo específico. Esto permite detectar el posible efecto de la hemodilución sobre la firmeza del coágulo, la disfunción plaquetaria no secundaria a fármacos y la fibrinólisis, además de tener un alto valor predictivo negativo que podría acelerar la decisión de una reintervención quirúrgica. La introducción del monitoreo hemostático a través de ROTEM en combinación con algoritmos transfusionales ha demostrado que reduce la tasa de transfusiones alogénicas y los gastos económicos<sup>7</sup>.

El Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia cuenta con 4 instrumentos de ROTEM *sigma* automatizados totalmente, con 4 canales de detección simultánea. Desde su introducción, en un periodo de 4 meses, se han realizado alrededor de 106 pruebas, de las cuales un cerca de un 30 % (31) se han enviado desde sala de operaciones. Aunque no se conoce con exactitud el diagnóstico por el cual se envió la muestra, como los pacientes de cirugía cardiaca se exponen a un alto riesgo de sangrado, es posible que una buena parte se haya enviado bajo este contexto.

Por otra parte, en este periodo, el banco de sangre de este centro despachó a sala de operaciones un total de 312 unidades de glóbulos rojos empacados, 167 de plasma fresco congelado, 47 concentrados de plaquetas y 20 de crioprecipitados, de estos entre 20 % y 30 % dirigidos a pacientes de cirugía cardiaca (66 [21 %] GRE, 31 [18 %] PFC, 15 [31 %] Plaquetas, 5 [25 %] Crioprecipitados). En comparación con el volumen de cirugías de otras índoles que se hacen diariamente, destaca la alta tasa de transfusión a la que se exponen estos pacientes, esto sin contar su manejo postoperatorio en las unidades de cuidado intensivo.

Aunque la incidencia de hemorragia masiva varía según su definición, el fallo o retraso en el tratamiento de esta puede resultar en daño irreversible a órganos (por ejemplo, riñón), desencadenar eventos cardiovasculares o la muerte, acompañado de un incremento significativo en costos<sup>23</sup>. El principal objetivo de cualquier protocolo de manejo de hemorragia es detenerla, ROTEM permite descartar o confirmar tempranamente la presencia de coagulopatía y dirigir la rápida terapéutica y reponer factores de coagulación y plaquetas con el uso racional de componentes sanguíneos, sin olvidar la optimización de las condiciones básicas para una hemostasia competente. Esto evita la hipotermia, la acidosis, la hipocalcemia y la anemia, además de no exceder con el uso de coloides (predispone al

desarrollo de una deficiencia funcional de fibrinógeno)<sup>7</sup>.

Para la reposición factores de coagulación, el uso profiláctico de PFC no está recomendado, si se tomaran como referencia valores de pruebas convencionales de la coagulación, podría considerarse administrarlo cuando los valores de TP y TPTa se encuentren 1,5 y 1,5-1,8 veces por encima del valor normal respectiva o clínicamente si el paciente presenta un sangrado excesivo y ha perdido más de un volumen sanguíneo si no se cuenta con pruebas de coagulación.

Para mantener un nivel mínimo de factores cercano al 30 % y el fibrinógeno por encima de 100 mg/dl debe administrarse alrededor de 15-30 ml/kg. En la hemorragia masiva, el fibrinógeno representa el primer factor que alcanza un umbral crítico por efecto de la hemodilución, consumo y deficiencia funcional. Aunque podría corregirse con PFC, se necesita de grandes volúmenes que incluso podrían causar más hemodilución; los crioprecipitados pueden utilizarse con la ventaja de tener un menor volumen y mayor concentración de fibrinógeno, sin embargo, como se extraen de múltiples donantes, el riesgo de transmisión viral se mantiene. Por lo tanto, la primera línea de tratamiento de la hipofibrinogenemia es el concentrado de fibrinógeno<sup>7</sup>. Se ha demostrado que la administración de concentrados de factores de coagulación, como tratamiento de primera línea, combinada con las pruebas en el punto de atención se asocia con una menor incidencia de transfusión de sangre y eventos trombóticos<sup>20</sup>.

Como alternativa para reposición de factores de coagulación está el concentrado de complejo protrombínico, con un volumen de 20 ml contiene factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX, X) en una concentración 25 veces superior al plasma. Está incluido como tratamiento en la mayoría de los protocolos que utilizan algoritmos de transfusión guiados por ROTEM en dosis de 10-15 UI/kg<sup>6, 7</sup>. Cabe destacar que en Costa Rica el concentrado de fibrinógeno no se encuentra disponible, pero sí el complejo protrombínico.

Aunque en el manejo de hemorragia por otras causas, de manera general se recomienda mantener un número de plaquetas por encima de 50 000 uds/ $\mu$ L, en el contexto de cirugía cardiaca, sometidos especialmente a tiempos de CEC mayores a 150min. La recomendación es mantener la cifra por encima de 100 000 uds/ $\mu$ L, utilizando este valor como umbral para transfusión<sup>7</sup>.

En pacientes de cirugía cardíaca, la necesidad de reponer grandes volúmenes para alcanzar un objetivo hemostático puede ser una limitación importante. Por ejemplo, el volumen en una unidad de GRE es de 250 ml aproximadamente y 200 ml por unidad de PFC; 6 unidades de plaquetas conforman 1 *pool* con un volumen de 300 ml. El menor volumen se encuentra en los concentrados de crioprecipitados, en los que 1 *pool* está conformado por 10 unidades en alrededor de 100 ml (ver Figura 6). Aunque existen los concentrados de factores, lo cierto es que, en su mayoría, la resucitación hemostática se lleva a cabo con hemocomponentes.

Además de la corrección de la anemia, el objetivo de frenar el sangrado puede llevar a la administración de considerables cantidades de hemocomponentes, ante el escenario de un paciente de cirugía cardíaca cuya capacidad de tolerar volumen puede estar limitada, esto implica la posibilidad de llevarlo a un estado congestivo. Además, existe el perfil de efectos adversos, como ya se conoce, la administración de productos sanguíneos alogénicos en los pacientes críticos y de cirugía cardíaca está asociado una morbilidad y mortalidad aumentada.

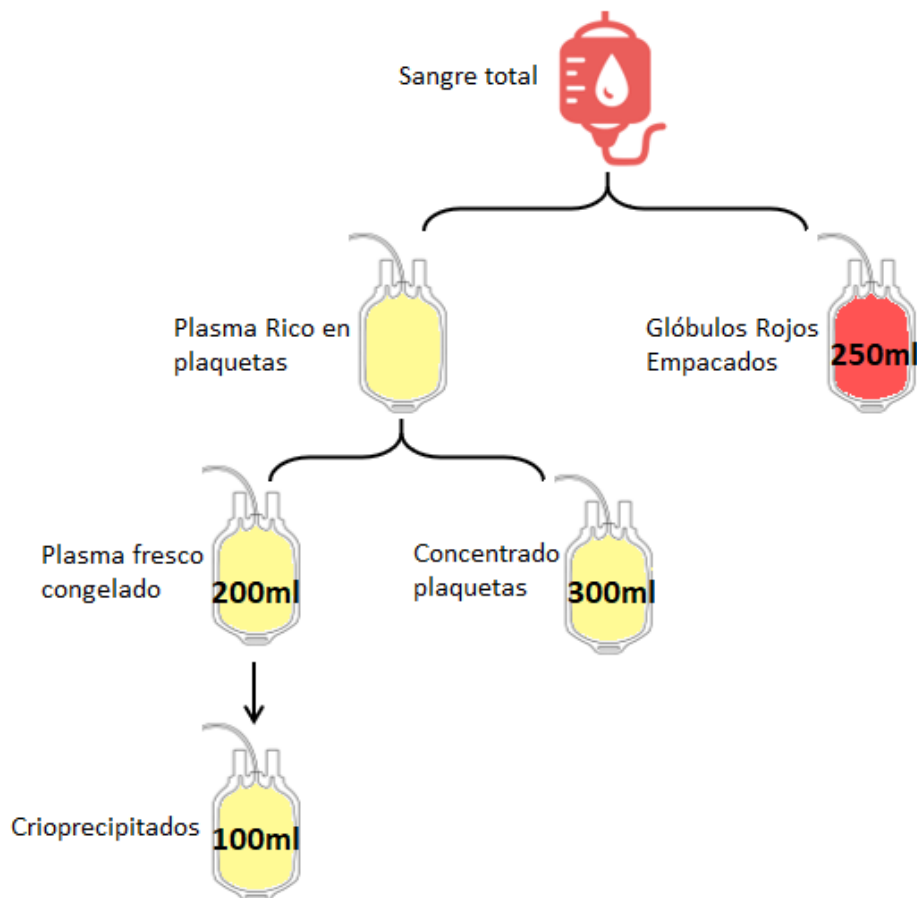


Figura 6 Esquema de obtención de hemocomponentes y volúmenes aproximados

Los estudios sugieren que el manejo de la terapia hemostática guiada por algoritmos basados en ROTEM reduce la proporción de pacientes transfundidos. Por lo tanto, el uso de estos protocolos ha tomado importancia en las guías de recomendaciones de manejo de hemorragia en pacientes de cirugía cardiovascular<sup>40</sup>.

Existen múltiples protocolos para el manejo de hemorragia en cirugía cardíaca guiados por tromboelastometría rotacional, mientras que unos priorizan los valores de CT en EXTEM e INTEM y el MCF en EXTEM y FIBTEM como parámetros primordiales, otros que se basan en los valores de la amplitud obtenidos a los 5 y 10 min de iniciada la coagulación. Aunque tienen sus diferencias, todos comparten como base las relaciones de cada parte del gráfico de ROTEM con las posibles alteraciones que puedan estar presentes y varían en la secuencia de interpretación de los valores de cada gráfico.

No se conoce si existe algún protocolo superior a otro, en cuanto a resultados del

paciente. Lo que está claro es el beneficio del uso de técnicas de análisis tromboelastométrico como guía para la toma de decisiones en relación con la transfusión de hemocomponentes en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con alto riesgo de sangrado, tanto a nivel de consumo de productos sanguíneos como de complicaciones perioperatorias asociadas o incluso gastos hospitalarios. Por lo tanto, es vital la adaptación o creación de un algoritmo para cada centro que brinde cirugía cardiovascular. Se propone, en el Apéndice 1, a manera de ficha técnica, un protocolo de manejo de la hemorragia para los pacientes de cirugía cardíaca, guiado por ROTEM, que se adapte a los alcances del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y que tome en cuenta la disponibilidad de fármacos y hemocomponentes del centro.

## Capítulo IV. Conclusiones

- El protocolo basado en ROTEM permite la terapia hemostática específica para cada paciente dirigida a reemplazar los elementos de coagulación deficientes en lugar de transfundir indiscriminadamente plaquetas y productos de plasma.
- En las intervenciones cardiacas con alto riesgo de sangrado y de alteraciones en la hemostasia, el análisis tromboelastométrico permite disminuir la tasa de transfusión en general, sobre todo de glóbulos rojos empacados y plasma fresco congelado.
- En cuanto a sangrado perioperatorio y reintervenciones quirúrgicas, la implementación de protocolos guiados por ROTEM se asocia con una disminución. Esto no sucede para mortalidad y estancia hospitalaria, ya que no se ha demostrado diferencia cuando se compara con otros protocolos de resucitación hemostática.
- En comparación con las pruebas de laboratorio estándar, las pruebas viscoelásticas como ROTEM resultan ser más rentables y costoefectivas.

## Referencias bibliográficas

1. Boer, C., Meesters, M. I., Milojevic, M., Benedetto, U., Bolliger, D., von Heymann, C... Pagano, D. (2018). 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. In *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (Vol. 32). DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>
2. Shen, L., Tabaie, S. e Ivascu, N. (2017). Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *Journal of Thoracic Disease*, 9(I.), S299–S308. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.85>
3. Tanaka, K. A., Bolliger, D., Vadlamudi, R. y Nimmo, A. (2012). Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26(6), 1083–1093. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.06.015>
4. Galvez, K. y Cortes, C. (2012). Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 40(3), 224–230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rca.2012.05.002>
5. Li, C., Zhao, Q., Yang, K., Jiang, L. y Yu, J. (2019). Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Thoracic Disease*, 11(4), 1170–1181. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.04.39>
6. Görlinger, K., Pérez-Ferrer, A., Dirkmann, D., Saner, F., Maegele, M., Calatayud, Á. A. P. y Kim, T.-Y. (2019). The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean Journal of Anesthesiology*, 72(4), 297–322. DOI: <https://doi.org/10.4097/kja.19169>
7. Paniagua, P., Fita, G., Rivera, L., Parramon, F., Koller, T., Basora, C... March, X. (2013). Prevención, diagnóstico y tratamiento de la hemorragia en cirugía cardiaca. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 60(3), 149–160. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2012.09.015>

8. Mestres, C. A. y Domenech, A. (2015). Cirugía Cardiovascular, pasado, presente y futuro Cardiovascular Surgery, past, present and future. *Rev Fed Arg Cardiol*, 44.
9. Cooley, D. A. y Frazier, O. H. (2000). The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation*, 102(20 Suppl 4). DOI: [https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl\\_4.iv-87](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.suppl_4.iv-87)
10. Görlinger, K., Shore-Lesserson, L., Dirkmann, D., Hanke, A. A., Rahe-Meyer, N. y Tanaka, K. A. (2013). Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27(4 SUPPL.), S20–S34. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.05.014>
11. Gronchi, F., Perret, A., Ferrari, E., Marcucci, C. M., Fléche, J., Crosset, M... Marcucci, C. E. (2014). Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass: A. prospective, observational in-vivo study. *European Journal of Anaesthesiology*, 31(2), 68–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328363171a>
12. Johansson, P. I., Sølbeck, S., Genet, G., Stensballe, J. y Ostrowski, S. R. (2012). Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: An update. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 46(4), 194–202. DOI: <https://doi.org/10.3109/14017431.2012.671487>
13. Anderson, L., Quasim, I., Steven, M., Moise, S. F., Shelley, B., Schraag, S. y Sinclair, A. (2014). Interoperator and intraoperator variability of whole blood coagulation assays: A. comparison of thromboelastography and rotational thromboelastometry. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(6), 1550–1557. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.05.023>
14. Baute, R. A. G., Alfonso, T. G., Salabert, L. D., Águila, J. D. F. y Zamora, M. C. (2011). Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *Medisur*, 9(2), 146–155. Recuperado de <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1177/633>
15. Ramakrishna, H. (2015). Extracorporeal circulation-from cardiopulmonary bypass to extracorporeal membrane oxygenation and mechanical cardiac assist device therapy: A.



- constant evolution. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 18(2), 133–137. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.154460>
16. Barry, A. E., Chaney, M. A. y London, M. J. (2015). Anesthetic Management during Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review. *Anesthesia and Analgesia*, 120(4), 749–769. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000612>
17. Torrati, F. G. y Dantas, R. A. S. (2012). Extracorporeal circulation and complications during the immediate postoperative period for cardiac surgery. *ACTA Paulista de Enfermagem*, 25(3), 340–345. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002012000300004>
18. Gabriela Valenzuela-Flores, D. A., Adriana Abigail Valenzuela-Flores, D., Alberto Ortega-Ramírez, J., Penagos-Paniagua, M. y Pascual Pérez-Campos, J. (2005). Alteraciones fisiopatológicas secundarias a circulación extracorpórea en cirugía cardíaca. *Cirugía y Cirujanos*, 73(2), 143–149.
19. Kuiper, G. J. A. J. M., van Egmond, L. T., Henskens, Y. M. C., Roekaerts, P. M., Maessen, J. G., ten Cate, H... Lancé, M. D. (2019). Shifts of Transfusión Demand in Cardiac Surgery After Implementation of Rotational Thromboelastometry–Guided Transfusión Protocols: Analysis of the HEROES-CS (HEmostasis Registry of patiEntS in Cardiac Surgery) Observational, Prospective Open Cohort Datab. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(2), 307–317. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.08.203>
20. Görlinger, K., Dirkmann, D., Hanke, A. A., Kamler, M., Kottenberg, E., Thielmann, M... Peters, J. (2011). First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusión in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology*, 115(6), 1179–1191. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823497dd>
21. Sahu, S., Hemlata y Verma, A. (2014). Adverse events related to blood transfusion. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 543–551. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019->

5049.144650

22. Delaney, M., Wendel, S., Bercovitz, R. S., Cid, J., Cohn, C., Dunbar, N. M... Ziman, A. (2016). Reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *The Lancet*, 388(10061), 2825–2836. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01313-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01313-6)
23. Petrou, A., Tzimas, P. y Siminelakis, S. (2016). Massive bleeding in cardiac surgery. Definitions, predictors and challenges. *Hippokratia*, 20(3), 179–186.
24. Delaney, M., Stark, P. C., Suh, M., Triulzi, D. J., Hess, J. R., Steiner, M. E... Sloan, S. R. (2017). Massive transfusión in cardiac surgery: The impact of blood component ratios on clinical outcomes and survival. *Anesthesia and Analgesia*, 124(6), 1777–1782. DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001926>
25. Sihler, K. C. y Napolitano, L. M. (2010). Complications of massive transfusion. *Chest*, 137(1), 209–220. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.09-025>
26. Flores-Rivera, O. I., Meza-Márquez, J. M., Nava-López, J. A. y Ramírez-Morales, K. (2014). Fisiología de la coagulación. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37, S382–S386. DOI: <https://doi.org/10.29057/estr.v7i13.5080>
27. Alvarado Arteaga, I. M. (2013). Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. *Universitas Médica*, 54(3), 338–352. DOI: <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed54-3.fcnc>
28. Gómez Baute, R., Guerra Alfonso, T., Dita Salabert, L., Fernández Águila, J. y Cabrera Zamora, M. (2011). Teoría celular de la coagulación: de las cascadas a las membranas celulares. *MediSur*, 9(2), 146-155. Recuperado de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2011000200011&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000200011&lng=es&tlng=es).
29. Petricevic, M., Konosic, S., Biocina, B., Dirkmann, D., White, A., Mihaljevic, M. Z... Görlinger, K. (2016). Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM platelet and Multiplate impedance aggregometry. *Anaesthesia*, 71(6), 636–647. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.13303>

30. Haas, T., Fries, D., Tanaka, K. A., Asmis, L., Curry, N. S. & Schöch, H. (2015). Usefulness of standard plasma coagulation test in the management of perioperative coagulopathic bleeding: Is there any evidence? *British Journal of Anaesthesia*, 114(2), 217–224. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu303>
31. Whiting, P., Al, M., Westwood, M., Ramos, I. C., Ryder, S., Armstrong, N... Kleijnen, J. (2015). Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*, 19(58), 1–228. DOI: <https://doi.org/10.3310/hta19580>
32. Akay, O. M. (2018). The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(6), 850–858. DOI: <https://doi.org/10.1177/1076029618772336>
33. Ogawa, S., Szlam, F., Chen, E. P., Nishimura, T., Kim, H., Roback, J. D... Tanaka, K. A. (2012). A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation test in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion*, 52(1), 14–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03241.x>
34. Whiting, D. y Dinardo, J. A. (2014). TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *American Journal of Hematology*, 89(2), 228–232. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.23599>
35. Lier, H., Vorweg, M., Hanke, A. y Görlinger, K. (2013). Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding: Essener runde algorithm. *Hamostaseologie*, 33(1), 51–61. DOI: <https://doi.org/10.5482/HAMO-12-05-0011>
36. Crochemore, T., Corrêa, T. D., Lance, M. D., Solomon, C., Neto, A. S., De Campos Guerra, J. C... Silva, E. (2018). Thromboelastometry profile in critically ill patients: A single-center, retrospective, observational study. *PLoS ONE*, 13(2), 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192965>
37. Lang, T. y von Depka, M. (2006). Possibilities and limitations of

- thromboelastometry/thromboelastography. *Hamostaseologie*, 26(3 SUPPL.1), 21–29.
38. Luciano, G. J., Mauricio, R. G., Mariana, V. R., Roberto, M. E., Marcela, Á. A., Renato, C. A. y Claudio, V. R. (2012). Reversión de la anticoagulación en pacientes con dosis altas de heparina: Protamina en dosis standard versus dosis reducidas. *Revista Chilena de Anestesia*, 41(2), 108–112.
39. Ichikawa, J., Kodaka, M., Nishiyama, K., Hirasaki, Y., Ozaki, M. y Komori, M. (2014). Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(4), 1003–1007. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.10.010>
40. Bolliger, D. y Tanaka, K. A. (2013). Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfusion Medicine Reviews*, 27(4), 213–220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.08.004>
41. Ranucci, M., Baryshnikova, E., Pistuddi, V., Menicanti, L. y Frigiola, A. (2017). The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 24(2), 196–202. DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw339>
42. Schmidt, A. E., Israel, A. K. y Refaai, M. A. (2019). The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusión. *American Journal of Clinical Pathology*, 152(4), 407–422. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz074>
43. Deppe, A. C., Weber, C., Zimmermann, J., Kuhn, E. W., Slottosch, I., Liakopoulos, O. J... Wahlers, T. (2016). Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: A meta-analysis of 8332 patients. *Journal of Surgical Research*, 203(2), 424–433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.03.008>
44. Weber, C. F., Görlinger, K., Meininger, D., Herrmann, E., Bingold, T., Moritz, A.... Zacharowski, K. (2012). Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*, 117(3), 531–547.

DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318264c644>









45. Koster, A., Faraoni, D. y Levy, J. H. (2015). Antifibrinolytic Therapy for Cardiac Surgery: An Update. *Anesthesiology*, 123(1), 214–221. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000688>
46. Leff, J., Rhee, A., Nair, S., Lazar, D., Sathyanarayana SK, Shore-Lesserson, L. (2019). A randomized, double-blinded trial comparing the effectiveness of tranexamic acid and epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding and transfusión in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*2019; 22:265-72. DOI: [https://doi.org/10.4103/ACA\\_137\\_18](https://doi.org/10.4103/ACA_137_18)
47. Karkouti, K., Callum, J., Wijeyesundera, D. N., Rao, V., Crowther, M., Grocott, H. P... Waters, T. (2016). Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 134(16), 1152–1162. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023956>
48. Petrou, A., Tzoka, T., Tzimas, P., Apostolakis, E., Papadopoulos, G. S. & Zervou, E. (2018). Mortality associated with standard prescription transfusions in cardiac surgery. *Hippokratia*, 22(2), 68–74.
49. Prestes, I., Riva, J., Bouchacourt, J. P., Kohn, E., López, A. y Hurtado, F. J. (2016). Alteraciones microcirculatorias en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. *Revista Espanola de Anestesiología y Reanimación*, 63(9), 513–518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2016.03.005>
50. Sarraís Polo, C., Alonso Morenza, A., Rey Picazo, J., Álvarez Mercadal, L., Beltrao Sial, R. y Aguilar Lloret, C. (2018). Tromboelastometría como guía de administración de hemocomponentes en cirugía cardíaca. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 65(3), 129–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.10.004>
51. Schenk, B., Görlinger, K., Treml, B., Tauber, H., Fries, D., Niederwanger, C.... Bachler, M. (2019). A comparison of the new ROTEM sigma with its predecessor, the ROTEMdelta. *Anaesthesia*, 74(3), 348–356. DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.14542>
52. Spahn, D. R. (2014). TEG-or ROTEM-based individualized goal-directed coagulation

algorithms: Don't wait-act now! *Critical Care*, 18(6), 12–14. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0637-3>

53. Tanaka, K. A., Bader, S. O. y Görlinger, K. (2014). Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 27(1), 72–80. DOI:  
<https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000025>

## Apéndices

### Apéndice 1. Ficha técnica de manejo hemostático en pacientes de cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar

Consideraciones preoperatorias	Intraoperatorio
Identificar pacientes con mayor riesgo de sangrado (de ser posible corregir antes del procedimiento)	Procure <b>optimización de la hemostasia</b> :
 Anemia por deficiencia de hierro / otras causas	 <b>Normotermia T &gt;36°C</b>
 Niveles de fibrinógeno (>150 mg/dl)	 pH normal <b>7.35-7.45</b> (Al menos >7.2)
 Considerar disfunción plaquetaria en pacientes con inhibidores de P2Y12 o doble antiagregación.	 Calcio iónico (Ca++) > <b>1mmol/L</b>
	 Hb > <b>8g/dL</b>
	 Prevención de fibrinólisis: <b>ácido épsilon amino caproico</b>

### Una vez retirado clamp aórtico:

