

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**Diagnóstico y manejo anestésico de la coagulopatía durante la cirugía  
de trasplante cardiaco**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité de la  
Especialidad en Anestesiología y Recuperación para optar por el grado y título de  
Especialista en Anestesiología y Recuperación

Autor: Daniel Hernán López Castro

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

## DEDICATORIA

A mis princesas, mi esposa Catalina y mis hijas Lucía y Elena.

A mi mejor amigo en el cielo, tito Hernán, ¡lo logramos!

## **AGRADECIMIENTO**

A mi país, por permitirme desarrollarme en una nación que no es perfecta, pero cuenta con dos pilares para garantizar justicia socioeconómica, la Caja Costarricense del Seguro Social y la Universidad de Costa Rica. Gracias por acogermme en un proceso formativo por más de una década. Crecer en la ciencia médica en un país como Costa Rica, es un honor y un privilegio poder tratar a un paciente sin importar su seguro, liquidez y cualquier otro aspecto que trate de separar lo indivisible y entregarse de lleno al paciente sin llevarlo a la bancarrota, guiado solamente por el arte de ejercer la medicina.

Gracias por permitirle a los costarricenses alcanzar sueños y facilitar a toda una nación formarse sin miedo a perder la salud o de un ser amado e inmediatamente después exponerse al reto de perder su seguridad financiera, siempre he considerado que este aspecto tiene un gran impacto en la evolución socioeconómica de una nación.

San José, Costa Rica

Agosto 2023

Señores (as),

Comité Asesor de Trabajo Final de Graduación Subcomisión de la Especialidad de Anestesiología y Recuperación:

Por medio del siguiente documento hago constar que el Dr. Daniel Hernán López Castro, cédula 1-1496-0825, médico residente del posgrado de Anestesiología y Recuperación ha presentado su trabajo final de graduación con el título “Diagnóstico y manejo anestésico de la coagulopatía durante la cirugía de trasplante cardiaco”.

Como tutora de trabajo final de graduación, después de haber revisado y brindado las correcciones pertinentes, emito la aprobación para su presentación.

**KARLA SOFIA** Digitally signed by  
**VARGAS** KARLA SOFIA  
**RUMOROSO** VARGAS  
**(FIRMA)** RUMOROSO (FIRMA)  
Date: 2023.08.03  
21:27:28 -06'00'

---

Dra. Karla Vargas Rumoroso.

Tutora de trabajo final de graduación.

San José, Costa Rica

Agosto 2023

Señores (as),

Comité Asesor de Trabajo Final de Graduación Subcomisión de la Especialidad de Anestesiología y Recuperación:

Por medio del siguiente documento hago constar que el Dr. Daniel Hernán López Castro, cédula 1-1496-0825, médico residente del posgrado de Anestesiología y Recuperación ha presentado su trabajo final de graduación con el título “Diagnóstico y manejo anestésico de la coagulopatía durante la cirugía de trasplante cardiaco”.

Como lector de trabajo final de graduación, después de haber revisado y brindado las correcciones pertinentes, emito la aprobación para su presentación.

**ESTEBAN  
JOSE SOTO  
RAMIREZ  
(FIRMA)**

Firmado  
digitalmente por  
ESTEBAN JOSE SOTO  
RAMIREZ (FIRMA)  
Fecha: 2023.09.07  
00:40:36 -06'00'

---

Dr. Esteban Soto Ramírez.

Lector de trabajo final de graduación.

San José, 1 de agosto de 2023

Señores  
Vicerrectoría Académica  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica  
Presente

Estimados miembros:

Por este medio yo, Andrea Porras Castro, mayor, casada, Filóloga, incorporada al Colegio de Licenciados y Profesores en Filosofía, Ciencias y Arte con el número de carné 67554 , vecina de Santo Domingo de Heredia, portadora de la cédula de identidad número 1-1167-0165, hago constar:

1. Que he revisado el trabajo final de graduación para optar por el grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación, denominado **"Diagnóstico y manejo anestésico de la coagulopatía durante la cirugía de trasplante cardiaco"**.
2. Que el trabajo final de graduación es sustentado por el estudiante Daniel Hernán López Castro
3. Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico, de acuerdo con APA 7ma edición.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica se suscribe atentamente,



---

Andrea Porras Castro  
Licenciada  
Cédula 1-1167-0165  
Carné 67554

## HOJA APROBACIÓN

“Esta Tesis fue aceptada 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 el Programa de Posgrado **Anestesiología y Recuperación**”

Karla S. Vargas R.

Dra. Karla Sofía Vargas Rumoroso  
Médico Asistente y Especialista en Anestesiología y Recuperación  
**Tutora/Profesora Guía**

Esteban Soto

Dr. Esteban José Soto Ramírez  
Médico Asistente y Especialista en Anestesiología y Recuperación  
**Lector**

Alan A. Borges B.

Dr. Alan Borges Bolaños

**Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en Anestesiología y Recuperación**

Daniel Hernán López Castro  
**Sustentante**



**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, Daniel Héman López Castro, con cédula de identidad 1-1496-0825, en mi condición de autor del TFG titulado Diagnóstico y manejo anestésico de la coagulopatía durante la cirugía de trasplante cardiaco

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: Daniel Héman López Castro

Número de Carné: B03505 Número de cédula: 1-1496-0825

Correo Electrónico: danielblo@hotmail.com

Fecha: 16/10/23 Número de teléfono: 83030375

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Karla Sofía Vargas Rumoroso

**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

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
HOJA APROBACIÓN.....	vii
TABLA DE CONTENIDO.....	viii
LISTA DE CUADROS .....	xiii
LISTA DE FIGURAS .....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
RESUMEN .....	xviii
ABSTRACT .....	xix
Justificación.....	xx
PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....	xxii
Pregunta de Investigación.....	xxii
Hipótesis de la Investigación.....	xxii
OBJETIVOS .....	xxiii
Objetivo General .....	xxiii
Objetivos Específicos.....	xxiii
METODOLOGÍA.....	xxiv
Estrategia de Búsqueda .....	xxiv
Estructura y Formato.....	xxiv
CAPÍTULO I. Fisiología de la hemostasia y fisiopatología de la coagulopatía .....	1
Fisiología de la Hemostasia .....	1
Plaquetas.....	1
Sistema Vascular.....	3

Vía de la Coagulación.....	5
Modelo de la Hemostasia Basado en la Célula .....	5
Inhibidores de la Coagulación .....	7
Fibrinólisis.....	7
Fisiopatología de la Coagulopatía.....	9
Coagulopatía Congénita .....	9
Coagulopatía por Factores Adquiridos .....	11
Acidosis Metabólica.....	17
CAPÍTULO II. Factores de riesgo para el desarrollo de coagulopatía en el paciente sometido a trasplante cardiaco.....	18
Introducción.....	18
Entrevista Prequirúrgica Enfocada en la Identificación de Factores de Riesgo.....	19
Escala MELD-XI .....	20
Signos Pivote Durante el Examen Clínico .....	21
Impacto de los Dispositivos de Asistencia Mecánica Circulatoria.....	22
Coagulopatía Perioperatoria .....	23
Incidencia .....	23
Impacto del Tiempo de la Circulación Extracorpórea .....	23
Impacto de la Técnica Quirúrgica .....	24
Coagulopatía Posquirúrgica.....	25
Incidencia y Factores de Riesgo.....	25
Impacto de la Presión Arterial.....	26
CAPÍTULO III. Herramientas diagnósticas en coagulopatía.....	28
Introducción.....	28
Exámenes de Gabinete.....	28

Hemograma y Pruebas de Coagulación .....	29
Tiempo de Coagulación Activada .....	29
Pruebas Viscoelásticas.....	30
Interpretación de las Pruebas Viscoelásticas .....	34
Utilidad del ROTEM en Sangrado Agudo Grave .....	36
Sistemas para el Manejo de la Heparina .....	38
Función Plaquetaria.....	39
CAPÍTULO IV. Manejo anestésico de la coagulopatía .....	41
Optimización Prequirúrgica del Paciente.....	41
Algoritmo al Lado del Paciente Basado en ROTEM.....	41
Uso de Hemocomponentes.....	44
Uso de Antifibrinolíticos.....	47
Ácido Tranexámico .....	48
Ácido Épsilon Aminocaproico .....	49
Protamina.....	50
Uso de Concentrado de Factores de Coagulación.....	51
Uso de Complejo Protrombínico .....	52
Uso de Concentrado de Fibrinógeno .....	53
Uso de Factor VIIa Recombinante.....	55
Otras Terapias Farmacológicas .....	55
Desmopresina .....	55
CAPÍTULO V. Impacto socioeconómico de la coagulopatía .....	57
Generalidades.....	57
Carga Económica Hospitalaria del Manejo de la Coagulopatía .....	57
Impacto Económico de un Manejo Apropiado de la Coagulopatía .....	58

Impacto en la Morbimortalidad al Desarrollarse la Coagulopatía .....	59
Discusión.....	62
Conclusiones.....	64
Anexos .....	65
Flujograma propuesto para el manejo anestésico de la coagulopatía en la cirugía de trasplante cardíaco .....	65
valoración prequirúrgica: riesgo de desarrollar coagulopatía en paciente candidato a cirugía de trasplante cardíaco. ....	69
Referencias .....	70

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1 Proteínas de membrana plaquetarias clave y su función.....	4
Cuadro 2. Factores de la coagulación.....	6
Cuadro 3. Criterios empleados para considerar reapertura quirúrgica por sangrado.....	26
Cuadro 4. Principales alteraciones viscoelásticas posterior a la circulación extracorpórea.....	32
Cuadro 5. Cálculo de la dosis de fibrinógeno, según FIBTEM A5.....	54

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Interacción plaquetaria-endotelial.....	4
Figural 2. Modelo de la hemostasia basado en la célula .....	7
Figural 3. Esquema general de pruebas viscoelásticas.....	37
Figura 4. TEMogramas que representan de manera general la morfología descrita del ROTEM ante distintas alteraciones de la coagulación.....	38
Figura 5. Algoritmo ROTEM A5 para manejo de coagulopatía en cirugía cardiaca.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS

a: activado

A5: amplitud de la firmeza del coágulo en mm a los 5 min después del tiempo de coagulación

ACT: Tiempo de coagulación activada, por sus siglas en inglés

ADAM: Una desintegrina y metaloproteína

ADAMTS13: Una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospondina tipo1, 13

ADP: Adenosín trifosfato

AP-t: Activador del plasminógeno de tipo tisular

AP-u: Activador del plasminógeno de tipo uroquinasa

APACHE: Evaluación de la fisiología aguda y de la salud crónica, por sus siglas en inglés

AT: Antitrombina

ATACAS: Estudio de Aspirina y Ácido tranexámico para Cirugía de Arterias Coronarias, por sus siglas en inglés

ATP: Adenosín difosfato

CCP: Concentrado de complejo protrombínico

CIT: Coagulopatía inducida por trauma

Ca: Calcio

CEC: Circulación extracorpórea

CFT: Tiempo de formación de coágulo, en ROTEM

CPB: Bypass cardiopulmonar

CT: Tiempo de coagulación, en ROTEM

DD: Dímero D

EvW: Enfermedad de von Willebrand

EXTEM: análisis de vía extrínseca por ROTEM

FI: Fibrinógeno

F1a: Fibrina

FII: Factor II o protrombina

FIIa: Factor II activado o trombina  
FIV: Factor IV o calcio  
FV: Factor V  
FVI: Factor VI  
FVII: Factor VII  
FVIII: Factor VIII  
FIX: Factor IX  
FX: Factor X  
FXI: Factor XI  
FXII: Factor XII  
FXIII: Factor XIII  
FC: Falla cardiaca  
FIBTEM: Análisis del fibrinógeno en el EXTEM del ROTEM  
FNT –  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa  
FT: Factor Tisular  
FvW: Factor de von Willebrand  
GABA: Ácido  $\gamma$ -aminobutírico o ácido gamma-aminobutírico  
GP: Glicoproteínas  
GRE: Glóbulos rojos empacados  
Hb: Hemoglobina  
IL: Interleucinas  
INR: Índice internacional normalizado, por sus siglas en inglés  
INTEM: Análisis de vía intrínseca por ROTEM  
IVFT: inhibidor de la vía del factor tisular  
k: Cinética de formación de coágulo, TEG  
LICRA: Limitar el cloruro intravenoso para reducir la lesión renal aguda, por sus siglas en inglés  
MA: Amplitud máxima del coágulo, en TEG  
MELD – XI: Modelo para enfermedad hepática terminal XI  
MFC: Máxima firmeza del coágulo, en ROTEM  
P2Y12: Receptor proteico (purinérgico) de la membrana plaquetaria 2Y12

PAI-1: Inhibidor-1 del activador del plasminógeno, por sus siglas en inglés

PAM: Presión arterial media

PAR4: Receptor plaquetario 4 activado por proteasas

PAS: Presión arterial sistólica

PFC: Plasma fresco congelado

PTA: Antecedente trombolítico del plasma

R: Tiempo de reacción, en TEG

rFVIIa: Factor VIIa recombinante

ROTEM: Tromboelastometría rotacional, por sus siglas en inglés

SAPS 2: Escala fisiológica simplificada aguda 2, por sus siglas en inglés

TEG: Tromboelastografía, por sus siglas en inglés

TP: Tiempo de protrombina

TPPa: Tiempo parcial de trombolastina activado

TXA2: Tromboxano A2

VE: Vesículas extracelulares

## RESUMEN

**Justificación:** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial, el trasplante cardiaco ortotópico continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad cardiaca en estadio terminal, que no presentan contraindicaciones para su realización. El Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia es el único centro médico nacional donde se realiza este procedimiento en el paciente adulto. La aparición de coagulopatía afecta la evolución posterior al trasplante en cuanto a morbimortalidad, tanto a corto como a largo plazo. Se ha estudiado la enorme importancia socioeconómico y anestésico-quirúrgica del manejo apropiado del sangrado y la coagulopatía en este escenario.

Es imprescindible reconocer los factores de riesgo para su desarrollo, utilizar oportunamente las herramientas diagnósticas más sensibles e instaurar de forma expedita las medidas terapéuticas para su corrección, evitando una terapia indiscriminada que lleve a un estado de hipercoagulabilidad.

**Metodología:** Revisión bibliográfica descriptiva utilizando artículos de revistas médicas revisadas por pares, guías de manejo internacionales y consensos de expertos publicados en los últimos 10 años (desde el 1 de enero del 2013 hasta el 15 de julio del 2023) en idioma inglés y español. Para recopilar la información se utilizaron bases de datos de información biomédica: PubMed, Embase y Cochrane Reviews.

**Conclusiones:** (1) La coagulopatía carece de criterios claros para definir su aparición, se beneficiaría de circunscribirse en un marco diagnóstico claro para evitar la heterogeneidad en su reporte, (2) esto ha ocasionado una limitación para generar datos epidemiológicos. (3) La valoración prequirúrgica del paciente debe realizarse en un marco de temporalidad que permita la corrección de los factores modificables. (4) El sangrado y la coagulopatía pueden ser parte de un mismo flujo de eventos, por este motivo (5) el análisis al lado del paciente es una herramienta crucial, la evidencia actual indica que el manejo de la hemostasia puede orientarse con base en el algoritmo A5 de ROTEM. (6) Su aparición aumenta la morbimortalidad a corto y largo plazo e incrementa el costo sanitario.

**Palabras clave:** trasplante cardiaco; manejo anestésico; coagulopatía; pruebas viscoelásticas; fisiología de la coagulación; hemocomponentes; hemoderivados.

## ABSTRACT

**Rationale:** Cardiovascular disease remains the main cause of death worldwide, orthotopic heart transplantation continues to be the treatment of choice in patients with end-stage heart disease, who do not have contraindications for its performance. The Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital is the only national medical center where this procedure is performed on adult patients. The appearance of coagulopathy affects post-transplant evolution in terms of morbidity and mortality, both in the short and long term. The enormous socioeconomic and anesthetic-surgical importance of appropriate management of bleeding and coagulopathy in this setting has been identified.

It is essential to recognize the risk factors for its development, use the most sensitive diagnostic tools in a timely manner and promptly establish therapeutic measures for its correction, avoiding indiscriminate therapy that leads to a state of hypercoagulability.

**Methodology:** Descriptive bibliographic review using articles from peer-reviewed medical journals, international management guidelines and expert consensus published in the last 10 years (from January 1, 2013, to July 15, 2023) in English and Spanish. To collect the information, databases of biomedical information were used: PubMed, Embase and Cochrane Reviews.

**Conclusion:** (1) Coagulopathy lacks clear criteria to define its appearance, benefits arise from circumscribing in a diagnostic framework to avoid heterogeneity in its report, (2) this has caused a limitation to generate appropriate epidemiological data. (3) The pre-surgical assessment of the patient must be carried out within a time frame that allows the correction of modifiable factors. (4) Bleeding and coagulopathy can be part of the same flow of events, for this reason (5) analysis at the point of care (POC) is a crucial tool, current evidence indicates that hemostasis management can be guided based on ROTEM's A5 algorithm. (6) Its appearance increases the cost of care and morbimortality in the short and long term.

**Keywords:** Heart transplantation; anesthetic management; coagulopathy; viscoelastic tests; coagulation physiology; blood components; blood products; point-of-care; POC.

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad cardiovascular es la causa de principal de muerte a nivel mundial. En el 2019 la cardiopatía isquémica causó el 16% de todas las muertes, lo que equivale a 8,9 millones de fallecimientos, cifra que se ha cuadruplicado desde el año 2000 (OMS, 2020).

Cuando un paciente con enfermedad cardíaca adquirida o congénita, manifiesta su primer cuadro de falla cardíaca inicia la cuenta regresiva para determinar y optimizar su manejo, ya que la mortalidad alcanza el 50% en los primeros 5 años. El trasplante cardíaco ortotópico continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad cardíaca en estadio terminal, que no presentan contraindicaciones para su realización (Edwards et al., 2021).

Se estima que en Estados Unidos entre el 10% al 15% del consumo de productos hemáticos alogénicos se utiliza en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (Bollinger & Tanaka, 2017).

El Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia es el único centro médico nacional donde se realiza la cirugía de trasplante cardíaco en paciente adulto, por este motivo durante nuestra formación se afronta el inconmensurable reto de participar y apoyar en la extensión de nuestra capacidad técnica y científica, basada en el aprendizaje adquirido a través de nuestra formación, sumado al obtenido a través de nuestra autoconciencia enfocada en llenar los vacíos en el conocimiento. Con el fin de convertirnos en especialistas capaces de resolver situaciones de extrema complejidad.

La cirugía de trasplante cardíaco forma parte de los procedimientos de mayor complejidad en la actualidad por las condiciones inherentes a su contexto, debe compartir lechos vasculares con otros equipos, causando retos en la anastomosis a nivel de los grandes vasos y atrios, principales sitios asociados con sangrado perioperatorio y posquirúrgico, que incluso pueden ocasionar la reintervención quirúrgica (Biancari et al., 2018; Raphael et al., 2019).

Al ser candidato para este procedimiento, el paciente receptor del órgano se encuentra en una situación de salud delicada. Sus médicos tratantes han definido

que no existe otra opción terapéutica que pueda cambiar el desenlace en cuanto a calidad de vida y mortalidad se refiere (Mujib et al., 2015). En este contexto, el receptor ha pasado por múltiples terapéuticas, tanto médicas y, en ocasiones, hasta quirúrgicas como colocación de marcapasos o resincronizador cardíaco, desfibrilador automático implantable y diversos dispositivos de asistencia circulatoria mecánica que aumentan el riesgo de coagulopatía (Yamaguchi et al., 2018; Wang et al., 2021).

Los diversos trastornos fisiopatológicos asociados al síndrome de insuficiencia cardíaca crónica, aguda o crónica reagudizada tiene un amplio espectro de alteraciones en la homeostasis del paciente, posicionándolo en un concepto más cercano al de homeostenosis, donde el paciente es incapaz de compensar cambios significativos dentro de sus parámetros fisiológicos, la función del sistema de coagulación no es la excepción (Lopes et al., 2015; Velleca et al., 2023).

La coagulopatía es un estado fisiopatológico que genera un gran estrés tanto para el clínico anestesiólogo como para el paciente, deteriorando su evolución posterior al trasplante en cuanto a morbimortalidad, tanto a corto como a largo plazo (Bateman et al., 2016). Este trastorno genera una amplia carga para el sistema de salud por el alto costo de las herramientas diagnósticas y terapéuticas (De La Porte et al., 2022).

Se ha estudiado la enorme importancia socioeconómico y anestésico-quirúrgica del manejo apropiado del sangrado y la coagulopatía en este escenario (Newcomb et al., 2020).

Este trabajo tiene como objetivo la revisión de la evidencia científica actual, presentada de manera clara y sencilla, exponer las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles para su prevención, diagnóstico y manejo oportuno.

## **PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

### **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el manejo anestésico óptimo propuesto por la literatura actual para corregir la coagulopatía en el paciente sometido a cirugía de trasplante cardiaco?

### **Hipótesis de la Investigación**

La cirugía de trasplante cardiaco asocia una alta morbimortalidad, al definir las mejores herramientas diagnósticas y una terapéutica clara, basadas en la literatura más reciente, facilitará la detección, prevención y manejo de la coagulopatía en el paciente sometido a este procedimiento por parte del anestesiólogo, además incidirá en una disminución de costos por parte del centro médico.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar, según la evidencia científica actual, las mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas para el manejo de la coagulopatía en el paciente sometido a cirugía de trasplante cardiaco.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir la fisiopatología de la coagulopatía en el paciente sometido a trasplante cardiaco.
2. Exponer, según la evidencia científica actual, los principales factores de riesgo para el desarrollo de coagulopatía en el paciente sometido a trasplante cardiaco, durante el periodo perioperatorio.
3. Establecer un abordaje diagnóstico claro para la coagulopatía en el paciente receptor de trasplante cardiaco.
4. Presentar, según la evidencia científica actual, la terapéutica anestésica más apropiada para el manejo al lado del paciente.
5. Mostrar, según la evidencia estadística actual, el impacto socioeconómico de esta complicación.

## **METODOLOGÍA**

El presente trabajo de investigación tiene una metodología de revisión bibliográfica (narrativa) no sistemática o descriptiva. Se seleccionaron revisiones sistemáticas y no sistemáticas, reportes de casos, estudios de cohorte, consensos de expertos, estudios aleatorizados controlados, guías de manejo internacionales y metaanálisis que se publicaron en los últimos 10 años a la presentación de este trabajo final de graduación (1 de enero del 2013 hasta el 15 de julio del 2023) en idioma español e inglés. Algunos artículos de referencia de mayor antigüedad se incluyen dentro de esta revisión por la alta relevancia científica que aportan para el desarrollo del tema.

El objetivo principal de este trabajo es proporcionar un abordaje diagnóstico y terapéutico sobre la coagulopatía en el paciente sometido a trasplante cardiaco durante el acto anestésico. Mediante una revisión científica que facilite la comprensión de la fisiopatología, exponga su epidemiología, exhiba los factores de riesgo para esta complicación y brinde un manejo claro aplicable al Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

### **Estrategia de Búsqueda**

Para recopilar la información se utilizaron las siguientes bases de datos de información biomédica: PubMed, Embase y Cochrane Reviews. Las búsquedas fueron realizadas utilizando palabras clave y sinónimos (términos contenidos en el título o el resumen del documento) y posteriormente se adaptaron las estrategias de búsqueda al lenguaje controlado de términos biomédicos (tesauro) específico de cada base de datos (MeSH para PubMed y Cochrane; EMTREE para Embase).

### **Estructura y Formato**

La estructura y el formato utilizado para la elaboración del presente trabajo final de graduación se basa en los lineamientos de la séptima edición de la American Psychological Association (APA), los cuales pueden ser consultados en: <https://apastyle.apa.org/>

## **CAPÍTULO I. FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULOPATÍA**

### **Fisiología de la Hemostasia**

La homeostasis del sistema circulatorio y la integridad del tejido hemático dependen del proceso fisiológico conocido como hemostasia. Debe existir un adecuado balance entre las respuestas que permiten mantener la sangre circulando dentro de los vasos sanguíneos y controlar su salida en caso de injuria mediante una rápida respuesta localizada. Este equilibrio es garantizado mediante respuestas protrombóticas y anticoagulantes (Bashaw, & Triplett, 2017).

La hemostasia depende de la interacción sincronizada de estos componentes: plaquetas, leucocitos, sistema vascular, fibrinólisis, factores de la coagulación e inhibidores de esta (Zaidi & Green, 2022).

### **Plaquetas**

Corresponden a corpúsculos sanguíneos liberados por los megacariocitos alojados en la médula ósea, cuando las plaquetas son estimuladas sufren un cambio conformacional. Mediante la invaginación de su membrana aumenta su área de superficie y forma un sistema canalicular que facilita su unión de proteínas a distintos receptores durante el proceso de coagulación (Cabey, W. 2017).

### ***Estructura Plaquetaria***

La membrana celular consiste en una bicapa de fosfolípidos esenciales para la activación del factor X (FX) y el factor II (FII) o protrombina, además contiene glicoproteínas (GP) que participan en la interacción con otras plaquetas y moléculas como el fibrinógeno y el factor de von Willenbrand (FvW) (Zaidi & Green, 2022).

Dentro de las proteínas de membrana la GPIa se une al colágeno subendotelial desencadenando vías intracelulares que producen generación de tromboxano A2 (TXA2), de la misma forma la activación del receptor proteico de la

membrana plaquetaria (P2Y<sub>12</sub>) resulta en la producción de TXA<sub>2</sub> (Bhat & Cabey, 2017).

En el interior de este corpúsculo se encuentran dos tipos de gránulos de almacenamiento: 1) gránulos densos donde se encuentra: adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), calcio (Ca), serotonina, histamina y epinefrina; 2) gránulos alfa donde se encuentran quimioquinas de señalización como factor de necrosis tumoral alfa (FNT –  $\alpha$ ), factor de crecimiento derivado de plaquetas, P-selectina y moléculas imprescindibles en la regulación de la coagulación como factor V (FV), factor VIII (FVIII), FvW, factor plaquetario VI y fibronectina (Kaufman, et al., 2022).

### ***Activación y Secreción Plaquetaria***

La lesión vascular inicia la hemostasia primaria al exponer al FT subendotelial y el colágeno, mediante la unión al FvW, interactúa con las proteínas de membrana GPIa y GPVI, produciendo una importante cascada de señales intracorpúsculares que estimulan la enzima ciclooxigenasa (COX) para la producción de TXA<sub>2</sub>, otra molécula importante en la activación plaquetaria es el ADP mediante su unión al receptor P2Y<sub>12</sub> (Bhat R., & Cabey, W. 2017). Las plaquetas activas también reclutan leucocitos a la zona afectada, a la vez mediante la liberación recíproca de tropógenos, las plaquetas promueven la estabilidad endotelial y la angiogénesis. De la misma forma se da la liberación de citoquinas para fomentar la megacariopoyesis (Moore et al., 2021)

### ***Adhesión Plaquetaria***

El FvW es una molécula esencial en la adhesión y agregación plaquetaria en zonas donde estas se encuentran sometidas a altas presiones de cizallamiento como el sistema vascular arterial, donde hay vasos con alta velocidad de flujo o diámetros muy reducidos, además, actúa como una molécula de transporte para el FVIII. Es almacenado en los gránulos alfa plaquetarios y en las células endoteliales donde es secretado de manera continua y almacenado dentro de los cuerpos de Weibel-Palade (Rodés-Cabau & Mongrain, 2006; Kaufman, et al., 2022).

**Cuadro 1.** Proteínas de membrana plaquetaria clave y su función

<b>Proteína de membrana</b>	<b>Función</b>
<b><i>GPIa</i></b>	Une colágeno Inicia respuestas intracelulares para la producción de TXA
<b><i>GPIb</i></b>	Une al FvW
<b><i>GPVI</i></b>	Une colágeno
<b><i>GPIIb/IIIa</i></b>	Une colágeno y FvW
<b><i>Fosfolípidos</i></b>	Activa factores de coagulación
<b><i>P2Y12</i></b>	Activado por ADP, estimula agregación y generación de TXA <sub>2</sub>

*Fuente: Adaptado de "Physiology of haemostasis" (p. 112), por Zaidi, A., & Green, L. (2019). Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 20(3).*

### ***Agregación Plaquetaria***

Las moléculas de ADP, TXA<sub>2</sub> y trombina estimulan proteínas en la membrana plaquetaria, principalmente a la más ubicua la GPIIb/IIIa, causando un cambio conformacional que permite crear uniones con la fibrina favoreciendo la agregación plaquetaria.

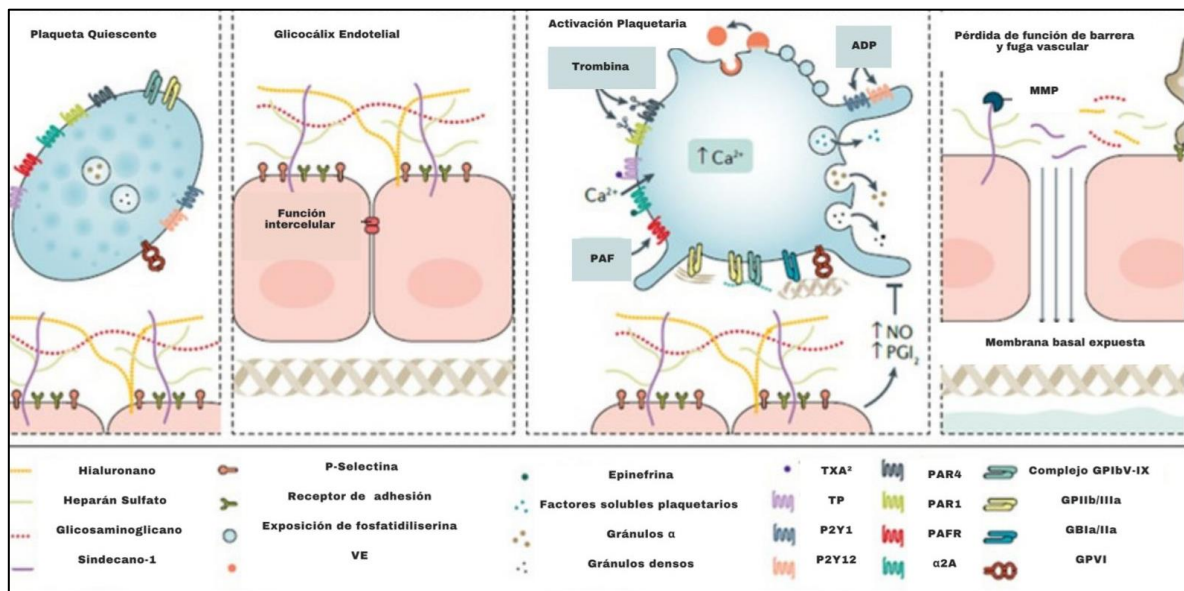
### **Sistema Vascolar**

Se encuentra compuesto por células endoteliales, su membrana basal, tejido conectivo y músculo liso. En su estado basal secreta sustancias antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas con el fin de mantener el flujo sanguíneo (Bhat & Cabey, 2017). En la superficie luminal del endotelio se proyecta por encima de la membrana una estructura de polisacáridos unidos a la membrana celular y a proteoglicanos transmembrana, fortalecido por glicoproteínas solubles que participan en funciones inmunológicas y hemostáticas (Moore et al., 2021).

Cuando se da una lesión vascular se produce una respuesta simpática inmediata de vasoconstricción, esto permite la disminución de la pérdida sanguínea y disminuye el flujo por el vaso lesionado al aumentar su resistencia (Zaidi & Green,

2022). De manera concomitante se libera FvW y sintetiza más factor tisular (FT). Su injuria produce la exposición de dos moléculas esenciales en la hemostasia: el colágeno, imprescindible en la adhesión y activación plaquetaria y el FT que inicia la respuesta procoagulante mediante la generación de trombina (Innerhofer & Kienast, 2010). Con la activación de factores de coagulación puede unir los FIXa y Xa, favoreciendo la amplificación de la respuesta procoagulante local (Bashaw & Triplett, 2017).

**Figura 1.** Interacción plaquetaria-endotelial.



Notas: A. Estructura esquemática de las plaquetas y células endoteliales, donde se muestran los receptores de membrana plaquetarios y la conformación del glicocálix. B. Cambios estructurales asociados a la activación plaquetaria producto de una lesión vascular. VE: vesículas extracelulares; MMP: metaloproteinasas de matriz, por sus siglas en inglés NO: óxido nítrico; PAF: factor activador plaquetario; PAR: receptor activador de proteasa; PGI<sub>2</sub>, prostaglandina I<sub>2</sub>; TXA<sub>2</sub>: Tromboxano A<sub>2</sub>.

Fuente: Adaptada de "Trauma-induced coagulopathy" (p. 6) por Moore et al., 2021, Nature Reviews, 7(30).

### **Vía de la Coagulación**

Proceso en donde precursores enzimáticos son activados de manera secuencial ocasionando una importante producción de proteínas procoagulantes. Actualmente se utiliza el modelo de hemostasia celular, con el propósito de recalcar la importancia de las superficies celulares en la propagación y amplificación de las respuestas procoagulantes.

### **Modelo de la Hemostasia Basado en la Célula**

Corresponde al modelo más aceptado para la descripción de la coagulación en el ser humano. Deja de lado un proceso estudiado como un flujo (cascada) y enfatiza el concepto de que las etapas de iniciación, amplificación y propagación ocurren de manera simultánea.

Con la exposición del FT se desencadena la fase de iniciación. El FT se une al FVII circulante, formando el complejo de FT-FVII responsable de la activación de los Factores IX y X. El FT que permanece en la superficie celular también cataliza el paso de protrombina a trombina (FIIa). La trombina activa más plaquetas y a los factores FV, FVIII y FXI. Como parte del retrocontrol negativo todo el FXa que escapa de la superficie es inactivado por el inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT) y la antitrombina (AT) (Zaidi & Green, 2022; Erdoes et al., 2023).

Gracias a la activación plaquetaria y la señalización producto de la unión de ligandos a las proteínas de membrana, la membrana sufre invaginaciones que aumentan su área de superficie y fungen como zona de trabajo para las fases de amplificación y de propagación de la coagulación. Se da un cambio de células portadoras de FT durante la fase de amplificación a la superficie de plaquetas activadas, que a su vez favorece un gran aumento en la producción de trombina (FIIa) (Bashaw & Triplett, 2017).

La injuria sobre los vasos sanguíneos expone al colágeno subendotelial capaz de unirse a la GP-Ib-V-IX favoreciendo la adhesión plaquetaria y la unión al FVIII, esto estimula la generación de trombina; también este colágeno al unirse con el FvW es capaz de activar a la GPVI que lleva a la estimulación de la enzima COX, favoreciendo la producción de TXA2.

La trombina generada promueve la adhesión y agregación plaquetaria y activa los factores de la coagulación V, VIII y XI. También estimula la activación plaquetaria mediante su interacción con el receptor plaquetario 4 activado por proteasas (PAR4), que favorece la liberación de gránulos densos plaquetarios y TXA2 y estos mensajeros activan a otras plaquetas adyacentes causando la liberación del contenido de los gránulos alfa, donde se encuentra el FV que es completamente activado por los FIIa y FXa (Zaidi, A., & Green, L. 2022).

La generación de complejos de FT-VIIa, activan al FIX y a la protrombina, la trombina activa al FV y al FVIII, el FVIIIa y el FIXa se unen en la superficie de la plaqueta activada y se forma una interacción conocida como tenasa intrínseca que es 10 veces más activa que el factor IXa independiente para activar a la trombina. Con el aumento de la generación de FXa este se une al FVa y con la ayuda del calcio iónico como cofactor se construye el complejo protrombinasa, este factor es treinta mil veces más activo en la generación de trombina que la tenasa intrínseca (Zaidi, A., & Green, L. 2022).

**Cuadro 2.** Factores de la coagulación

<b>Factor</b>	<b>Nombre</b>	<b>Concentración plasmática (mg/l)</b>	<b>Vida media (h)</b>
I	Fibrinógeno	2000-4000	72
II	Protrombina	48-123	48-123
III	Factor hístico (tromboplastina hística)	-	-
IV	Calcio	-	-
V	Proacelerina	4-14	4-36
VI	Actualmente no se emplea		
VII	Proconvertina	0.5	3-4
VIII	Factor antihemofílico A	0.15	8-12
IX	Factor antihemofílico B (Christmas)	4	18-30
X	Factor Stuart	10	38
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PTA)	2-7	60-80
XII	Factor Hageman o de contacto	15-47	40-50
XIII	Factor estabilizante de la fibrina	-	-

Fuente: Adaptado de "Principles of perioperative coagulopathy" (p 7), por Innerhofer & Kienast, 2010, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 24(1).

### **Inhibidores de la Coagulación**

Recordando el delicado balance de la hemostasia, es imprescindible que durante las respuestas procoagulantes en el sitio afectado se den respuestas anticoagulantes en las zonas circundantes para evitar la formación de coágulos y posterior trombosis a nivel vascular. Dentro de esta respuesta de inhibición se mencionará al inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT o TFPI por sus siglas en inglés), al cofactor II de la heparina, la AT y las proteínas C y S.

El IVFT es fundamental para regular la fase inicial de generación de trombina, ya que inhibe los FXa, FVIIa y al propio FT. Es producido a nivel endotelial, también es almacenado principalmente en las plaquetas y una pequeña cantidad se encuentra libre en plasma, esta concentración aumenta con el uso de heparina.

La AT atenúa la actividad de la trombina y limita su generación al inhibir al FIXa, FXIa y al propio FXa. La heparina se une a la AT y potencia su acción anticoagulante hasta 4000 veces. Las proteínas C y S son enzimas proteasas de serina que inactivan al FVa y al FVIIa, la proteína S también es un cofactor de la proteína C activada (PCA) (Zaidi & Green, 2022).

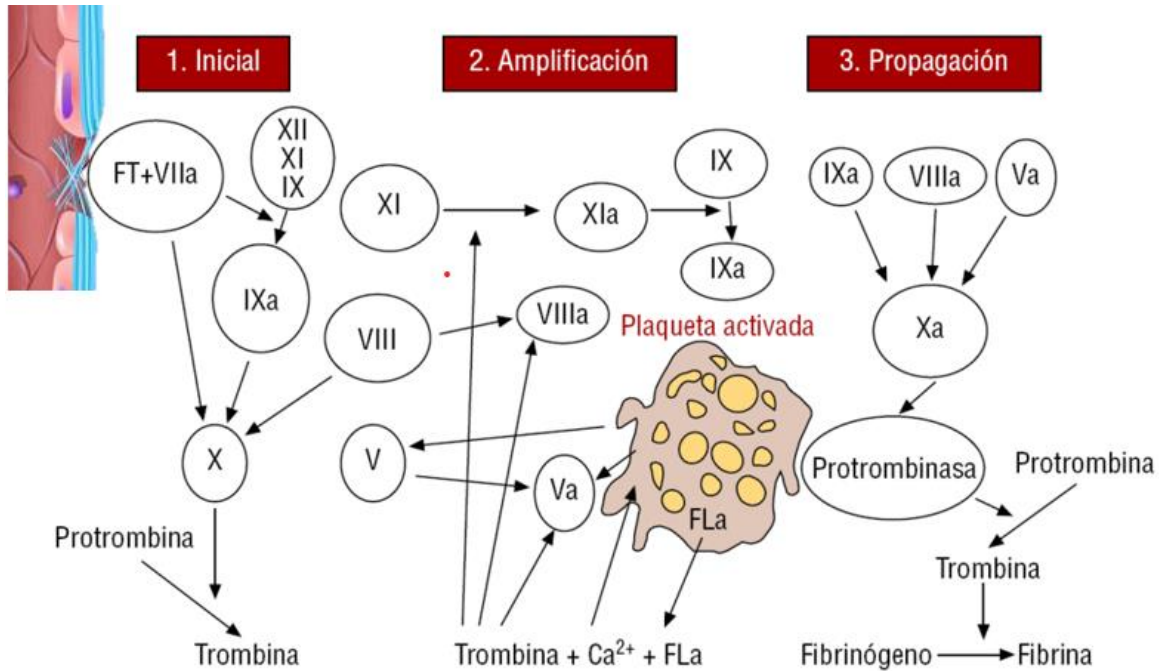
### **Fibrinólisis**

Es un proceso necesario para recuperar la patencia y el flujo sanguíneo a nivel de la estructura lesionada mediante enzimas proteolíticas. Se desencadena al igual que las respuestas procoagulantes cuando el endotelio es lesionado y requiere la activación del plasminógeno, mediante los activadores del plasminógeno (Zaidi & Green, 2022).

Existen dos moléculas importantes en este proceso: el activador del plasminógeno de tipo tisular (AP-t) y el activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (AP-u). El AP-t se encuentra almacenado a nivel endotelial y su liberación se da por los siguientes estímulos: lesión endotelial, trombina y sustancias vasoactivas (adrenalina, por ejemplo). La fibrina actúa como cofactor del AP-t para estimular la activación del plasminógeno (Zaidi & Green, 2022).

La  $\alpha$ 2-antiplasmina y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1, por sus siglas en inglés) inactivan a la plasmina y a los activadores del plasminógeno tanto al AP-t como al AP-u, respectivamente.

**Figura 2.** Modelo de la hemostasia basado en la célula



Notas: Se muestra la fase inicial con la exposición del FT producto de la lesión vascular, seguida de la amplificación facilitada por la integración entre los factores de la coagulación, el calcio y las plaquetas, finalizando con la propagación mediada por la formación de los complejos enzimáticos conocidos como tenasa intrínseca y complejo protrombinasa. En las dos últimas participan activamente la plaqueta y la trombina. El complejo formado por el factor tisular y el factor VII participa en la activación del factor IX, ejemplificado la interacción de las vías de la coagulación, intrínseca y extrínseca, desde el inicio del proceso. a: activado (los números romanos representan los factores de la coagulación);  $\text{Ca}^{2+}$ : calcio. FLa: fosfolípidos ácidos; FT: factor tisular.

Fuente: Adaptada de "La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia" (p1218), por Pérez-Gómez & Bover, 2007, Revista española de cardiología, 60(12).

### **Fisiopatología de la Coagulopatía**

La hemostasia fisiológica finaliza con la formación de un coágulo de plaquetas unidas a fibrina que detiene la hemorragia en el sitio de lesión, esto permite crear una barrera para evitar la difusión de los factores que fueron activados y conforma la piedra angular para el inicio de la cicatrización (Moore et al., 2021).

La ausencia, atenuación o la actividad disfuncional de cualquiera de los factores descritos en la sección anterior pueden llevar a la coagulopatía, aumentando la morbilidad e incluso culminando en un desenlace fatal (Bhat & Cabey, 2017). Esta alteración hemorrágica es una importante causa de morbimortalidad. Existen factores congénitos y adquiridos que predisponen a la coagulopatía. Entre los factores adquiridos se encuentra la acidosis, la hipotermia, el consumo o dilución de factores, la activación de factores por circuitos externos, hemorragia, estado de shock, la hemodilución y el trauma tisular (Mack & Crary, 2022).

Con el uso de pruebas comunes de laboratorio como el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPPa) puede determinarse la presencia de coagulopatía, un TP mayor a 18 s y un TPPa mayor a 60 s se encuentra un cuadro compatible con esta entidad y debe abordarse y tratarse de inmediato, por su alta mortalidad (Bashaw & Triplett, 2017). Sin embargo, como se verá en el capítulo de herramientas diagnósticas, no ofrecen un resultado expedito, por lo que no siempre es posible esta caracterización en el contexto coagulopatía que amenaza la vida (Erdoes et al., 2023).

### **Coagulopatía Congénita**

Existen anomalías congénitas a nivel del endotelio que afectan el tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos y la telangiectasia hemorrágica hereditaria también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber, que se caracteriza por la formación de vasos sanguíneos delgados y tortuosos principalmente a nivel de mucosas, donde pueden darse sangrados con facilidad (Bhat & Cabey, 2017).

Las malformaciones vasculares como hemangiomas, linfangiomatosis kaposiforme y linfagioendotelimatosis focal que asocia trombocitopenia pueden presentar fenómenos que predispongan a importante coagulopatía como lo son la coagulopatía intravascular local y el fenómeno de Kasabach-Merritt. Este último consiste en un cuadro de trombocitopenia grave (menos de 50 000/ $\mu$ L plaquetas), elevación del dímero d (DD), hipofibrinogenemia y prolongación del TP y del TPPa; sin embargo, es raro. La coagulopatía intravascular local se presenta principalmente en malformaciones vasculares con flujo lento, especialmente aquellas con un importante componente venoso (Levi, & Sivapalaratnam, 2018; Mack & Crary, 2022).

Las plaquetas son esenciales para el inicio y mantenimiento de la hemostasia, por suerte las afecciones congénitas son raras, pero existen condiciones descritas en todos los procesos. A nivel de la adhesión plaquetaria puede presentarse la ausencia del receptor de colágeno o la ausencia o malfuncionamiento de la GPIIb que une al FvW, esta anomalía es conocida como el síndrome de Bernard-Soulier; en el proceso de secreción se han descrito deficiencia tanto de gránulos densos como de gránulos  $\alpha$ , este último es nombrado como el síndrome de la plaqueta gris; por último en la agregación plaquetaria se ha descrito la trombostenia de Glanzman que se caracteriza por la inhibición en la formación de los puentes de fibrina entre las plaquetas por la deficiencia o disfunción del receptor GPIIb/IIIa (Bhat & Cabey, 2017).

Alteraciones a nivel del modelo celular de la coagulación pueden darse en cualquier parte del proceso; sin embargo, las más comunes son las hemofilias A y B. Ambas son asociadas al cromosoma X, se presentan de forma recesiva y presentan distintos perfiles de coagulopatía que dependen del genotipo heredado y de la expresión fenotípica del mismo (Bhat & Cabey 2017). La hemofilia A se caracteriza por la deficiencia del FVIII, mientras que la hemofilia B se caracteriza por la deficiencia del FIX (Bashaw & Triplett, 2017) el diagnóstico de estas afecciones mediante detección cuantitativa puede ser engañoso, ya que los niveles de estos factores varían mucho en población sana e incluso con niveles normales su función puede ser deficiente (Denis et al., 2021).

La enfermedad de von Willebrand (EvW) es la afección hereditaria más común relacionada con coagulopatía y está caracterizada por una clínica heterogénea lo que dificulta su diagnóstico. Existen tres tipos de enfermedad de EvW: la tipo 1 de herencia autosómica dominante de expresión variable, asocia la reducción en la cantidad o calidad del FvW circulante; la tipo 2 se da por mutaciones puntuales (sin sentido) donde se cambia un solo nucleótido que produce moléculas largas y anormales del FvW y por último, está la EvW tipo 3 que es la más común, se da por herencia autosómica recesiva, donde la deficiencia de FvW es casi completa (<5%), por lo que las manifestaciones hemorrágicas son muy similares a la hemofilia A, donde también se ve afectada la estabilidad del FVIII (Denis et al., 2021).

Aproximadamente entre el 95% al 97% de todas las deficiencias congénitas de factores de coagulación corresponden a la hemofilia A, la hemofilia B y la EvW. La evidencia indica que la gran mayoría de estos pacientes son abordados desde la niñez por haber presentado episodios de sangrado e idealmente ya se ha instaurado tratamiento especializado por hematología (Innerhofer & Kienast, 2010). En nuestro medio es posible que no todos los pacientes hayan sido evaluados ni manejados previamente, por ende, la sospecha clínica es una herramienta indispensable.

## **Coagulopatía por Factores Adquiridos**

### ***Circulación Extracorpórea***

La circulación extracorpórea para soporte cardiopulmonar en cirugía cardíaca ha permitido grandes avances y ha evolucionado de manera positiva con los años; sin embargo, aún es un claro factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones deletéreas como la embolización, estados de hipoperfusión, desarrollo lesión de órganos esenciales y de interés para este trabajo el desarrollo de coagulopatía (Erdoes et al., 2023).

Para mejorar la precisión de esta cirugía se realiza un arresto cardíaco que amerita ocluir la aorta ascendente y perfundir el corazón con una solución de cardioplegia fría alta en potasio. Este proceso requiere el uso de una máquina de

circulación extracorpórea para garantizar la perfusión, presión y oxigenación tisular durante el periodo de arresto cardiaco isquémico que generalmente dura entre 60 a 120 min (Alexander & Smith, 2016). Esta se denomina máquina de baipás cardiopulmonar (CPB) o de circulación extracorpórea (Bauer et al., 2020). Hasta el 10% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca van a presentar sangrado grave, que conlleva aumento en la morbimortalidad (Bartoszko & Karkouti, 2021).

La etiología de esta coagulopatía por lo general es multifactorial, se menciona la hemodilución por cebado, pérdidas quirúrgicas, activación del factor tisular y de la vía de contacto (intrínseca) por el mismo circuito. Se producen respuestas de fibrinólisis, alteración en la función y conteo plaquetario, disminución tanto en el fibrinógeno como en factores de la coagulación, lo que podría culminar en una insuficiente generación de trombina (Bartoszko & Karkouti, 2021).

El fibrinógeno unido al circuito de CPB une y activa a las plaquetas a través del receptor GP IIb/IIIa, causando la expresión de una serie de receptores en su superficie, mencionados al inicio de este capítulo, formando la superficie cargada negativamente indispensable para el ensamblaje de los factores coagulación. La trombina generada aumenta la liberación de t-PA por parte de las células endoteliales (Bollinger & Tanaka, 2017; Yan et al., 2018).

Durante la circulación extracorpórea se desarrolla un importante daño del glicocáliz de la superficie luminal del endotelio, demostrado mediante la medición de distintas sustancias como lo son el heparán sulfato, el hialuronato y el sindecán-1 a nivel plasmático, esta relación se explica porque estas moléculas en condiciones normales forman parte de la estructura del glicocáliz endotelial. Se observó que estas sustancias incrementaban posterior a la liberación de la pinza aórtica. El heparán sulfato puede inducir el fenómeno de autoheparinización que se asocia con un aumento en la mortalidad y el desarrollo de fibrinólisis tardía. Niveles elevados de sindecán-1 se relacionan con un aumento de la respuesta simpática, liberación excesiva de catecolaminas ocasionado un mayor daño de la superficie endotelial. Esta noxa lleva al aumento en la expresión de trombomodulina endotelial, aumento en la activación de la proteína C y a la inhibición de la formación de trombina y en la actividad del PAI-1 (Wu et al., 2019).

### ***Endoteliopatía o Disfunción Endotelial***

La endoteliopatía es un síndrome vascular frecuente que se presenta posterior a alteraciones tanto anatómicas como funcionales a nivel del endotelio, ocasiona una serie de respuestas moleculares. Se caracteriza por la pérdida de la función de barrera, activación del endotelio, adhesión leucocitaria, disfunción de órganos, formación de trombos y coagulopatía. Es mediada por la hipoperfusión y el daño al glicocálix por cizallamiento con liberación de sus componentes a la circulación (Moore et al., 2021).

Durante el trasplante cardiaco, tanto el daño quirúrgico como el sistema de circulación extracorpórea generan una respuesta inflamatoria que estimula la liberación de interleucinas (IL), principalmente IL-8 e IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ). Además, la activación de contacto y del FXII tienen la capacidad de producir un aumento en las bradiquininas y activar al complemento, generando aún más respuesta inflamatoria. La bradiquinina generada tiene la capacidad de inducir tanto la expresión del FT y generar AP-t. (Bartoszko, & Karkouti, 2021). La liberación del sindecán-1 se asocia a fuerzas de cizallamiento y el desprendimiento del heparán sulfato sucede en estados de hipoperfusión, liberación importante de catecolaminas y estrés oxidativo. El impacto de la autoheparinización por el heparán sulfato es aún controversial por la variabilidad encontrada en estudios viscoelásticos (Moore et al., 2021).

El papel de la familia de una desintegrina y metaloproteínasa (ADAM, por sus siglas en inglés) puede causar un clivaje anormal del sindecán-1 del glicocálix, favoreciendo su destrucción. Dentro del endotelio se encuentran los cuerpos de Weibel-Palade que contiene altas cantidades del FvW que favorece la adhesión plaquetaria, en condiciones normales son degradados por una desintegrina y metaloproteasa con motivo trombospondina tipo1, 13 (ADAMTS13), pero en estados de endoteliopatía su función se ve disminuida favoreciendo aún más un estado protrombótico y proinflamatorio (Moore et al., 2021).

La liberación endotelial excesiva de FvW, FT y el factor activador de plaquetas causa una estimulación plaquetaria anormal, que lleva a un fenómeno de

agotamiento, donde el conteo plaquetario puede ser normal, pero estas al ser corpúsculos anucleados ya han liberado todo su contenido y ya no pueden participar en la hemostasia primaria (Moore et al., 2021).

### ***Depleción de Fibrinógeno e Hiperfibrinólisis***

El fibrinógeno es el factor más abundante de la coagulación, el 98% de su producción es a nivel hepático, su concentración sanguínea oscila entre 2-4g/L y tiene una vida media aproximada de 4 días, su conversión de fibrina a fibrinógeno es mediada por la trombina, que realiza cortes en dos sitios del fibrinógeno, liberando los sitios de unión iniciando el proceso de polimerización espontánea. Se generan puentes cruzados entre las protofibrillas de la fibrina mediante la acción del FXIIIa, que actúa como una enzima de tipo transglutaminasa, dando lugar a una unión mecánica más fuerte y resistente a la degradación (Erdoes et al., 2023).

La concentración puede aumentar hasta 20 veces, mediada por la IL-6 en estados de lesión tisular e inflamación, a pesar de esto, es el primer factor en llegar a niveles críticamente bajos en pacientes con sangrado profuso. La hipofibrinogenemia también puede darse por hemodilución, consumo en sitios de lesión e hipotermia, la acidosis puede favorecer su degradación enzimática. Los niveles bajos de fibrinógeno son un factor independiente de mortalidad, un marcador de gravedad y un predictor independiente de uso de hemocomponentes (Moore et al., 2021).

La alteración en la función plaquetaria y el aumento de plaquetas circulantes que ya han secretado sus gránulos  $\alpha$  (plaquetas agotadas) ocasiona una limitación en la liberación del PAI-1, aumentando la respuesta al AP-t que favorece la hiperfibrinólisis. Una gran cantidad de AP-t proveniente de los cuerpos de Weibel-Palade se libera en respuesta al daño endotelial. La pérdida de  $\alpha_2$  antiplasmina y PAI-1, sumado a la disfunción plaquetaria con el concomitante aumento de AP-t ocasionan una respuesta hiperfibrinolítica (Moore et al., 2021).

Durante el inicio del sangrado la generación de trombina puede resultar insuficiente, dando paso a la formación de coágulos de fibrina gruesos, pero inestables que facilita también su lisis. La generación de trombina también puede

limitarse en estados de hemodilución (cebado), consumo de factores, acidosis e hipotermia (Bollinger & Tanaka, 2017; Levi, & Sivapalaratnam, 2018).

### ***Hipocalcemia***

El calcio, también conocido como FIV de la coagulación participa en la formación y estabilización de la fibrina en sus sitios de polimerización, por este motivo también todas las funciones plaquetarias se afectan si sus niveles son insuficientes. En estado de shock y con el uso de productos sanguíneos que contienen citrato, su concentración plasmática puede disminuir significativamente (Erdoes et al., 2023).

El citrato es un quelante de calcio y su impacto en el paciente es más notorio con la transfusión de plasma y plaquetas, generalmente su aclaramiento es hepático, pero en estados de hipoperfusión también se ve disminuido. Habitualmente se ha descrito la tríada en el shock hemorrágico de coagulopatía, hipotermia y acidosis; sin embargo, se propone incluir la hipocalcemia y convertir la tríada en un “diamante”. Se presenta hasta el 50% de paciente con trauma significativo y en la mayoría de paciente que han sido sometidos a protocolos de transfusión masiva (Moore et al., 2021; Erdoes et al., 2023).

### ***Shock Hemorrágico***

La caracterización fisiopatología de este tipo de shock consiste en la pérdida significativa de sangre que lleva a depleción de volumen intravascular con una consecuente disminución del contenido arterial de oxígeno, ambos factores son determinantes de la entrega de oxígeno a nivel tisular. Cuando esto ocurre la entrega de oxígeno a nivel de la microvasculatura es insuficiente causando acidosis metabólica (Moore et al., 2021).

En el contexto de cirugía cardíaca con CPB es, además, acompañado de daño tisular, hemodilución y alteración en los factores de la coagulación, traduciéndose en el desarrollo de coagulopatía (Ramakrishna et al., 2015; Bollinger & Tanaka, 2017; Erdoes et al., 2023).

### ***Hipotermia***

El descenso en la temperatura corporal afecta de manera importante la función plaquetaria, al fibrinógeno y a los factores de coagulación. Cuando el paciente presenta hipotermia, las muestras sanguíneas se calientan a 37°C para su procesamiento, es por esta razón que su impacto no se evidencia en los resultados de laboratorio. Cuando la hipotermia es leve entre los 35 y 33° el aumento en el sangrado sucede principalmente por alteración en la adhesión y agregación plaquetaria, cuando la temperatura corporal es menor a 33° hay alteración en las funciones enzimáticas que aumentan aún más el sangrado (Wolberg et al., 2004; Wallner et al., 2020).

Se ha descrito la presencia de trombocitopenia inducida por hipotermia asociada al incremento del secuestro hepático. Además, a través de estudios se ha demostrado que la hipotermia altera tanto cuantitativa como cualitativa a las plaquetas y que estas alteraciones son reversibles cuando se da el retorno a temperaturas normales (Wallner et al., 2020).

La hipotermia es, además, un factor de mal pronóstico cuando persiste posterior a un sangrado significativo, porque traduce una importante disfunción metabólica (Moore et al., 2021).

### ***Coagulopatía Inducida por Trauma (CIT)***

A pesar de que su nombre parece circunscribirse a trauma, esta entidad fisiopatológica se da únicamente en estados de shock. Se manifiesta por una respuesta de anticoagulación generalizada que asocia hiperfibrinólisis (Brohi et al., 2008; Erdoes et al., 2023). No se encontrará en la literatura un síndrome llamado coagulopatía inducida por cirugía de trasplante cardíaco, es por este motivo que se describirá esta entidad para entender cómo se produce y su impacto en las respuestas normales de la hemostasia.

El modelo celular de la hemostasia recalca la importante labor de las plaquetas y el endotelio para iniciar y limitar la respuesta de la coagulación. La plaquetas se activan favoreciendo su unión al sitio lesionado y prestando su membrana y receptores para la formación de tenasas enzimáticas que producen

trombina, por el otro lado las células endoteliales tienen una actividad constante para generar anticoagulantes y en caso de lesión evitar la diseminación de la respuesta hemostática a sitios íntegros. Cuando este comportamiento es afectado por traumas graves, existe una regulación anormal que origina una coagulopatía aun cuando los niveles de las demás proteínas y factores se encuentren normales (Levi, & Sivapalaratnam, 2018).

En la descripción de la CIT, habitualmente se describen dos etapas una temprana (primeras 6 h) y otra tardía (posterior a las 24 h). La etapa tardía se asocia a un estado de hipercoagulabilidad y fenómenos tromboembólicos y la etapa temprana con un estado de hipocoagulabilidad, es por este motivo que esta etapa es la de interés durante el acto anestésico del trasplante cardiaco (Moore et al., 2021).

### **Acidosis Metabólica**

El comportamiento de hipocoagulabilidad es atribuido al desarrollo de acidosis metabólica por hipoxia tisular. En estudios donde se emplean análisis viscoelásticos se ha asociado con debilidad en el coágulo formado, menor actividad los factores V y IX, menor conteo y agregación plaquetaria que ocasiona menor generación de trombina y aumento en el consumo de fibrina con retraso en su polimerización. Un descenso en el pH de 7,4 a 7,2 ocasiona por sí solo una disminución del 50% de todos los factores de la coagulación (Moore et al., 2021).

## **CAPÍTULO II. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE COAGULOPATÍA EN EL PACIENTE SOMETIDO A TRASPLANTE CARDIACO**

### **Introducción**

En el año 2016 murieron cerca de 18 millones de personas de enfermedades cardiovasculares, ubicándolas como la primera causa de muerte mundial (OMS, 2017). Una gran cantidad de respuestas fisiológicas se presentan en el paciente con enfermedad cardíaca, cuando estos mecanismos son insuficientes y aparecen los síntomas de la falla cardíaca congestiva, el tiempo se vuelve un participante crítico en la toma de decisiones. Cuando aparece la primera descompensación, la supervivencia esperada dentro de 5 años es menor al 50%. Al agotarse las opciones terapéuticas el paciente debe ser definido dentro de la línea de manejo paliativo o como candidato para un trasplante cardíaco (Ramakrishna et al., 2015; Bartoszko & Karkouti, 2021).

El momento en que el paciente candidato a trasplante cardíaco ortotópico es abordado por el anestesiólogo, este se encuentra bajo el máximo régimen terapéutico, tanto farmacológico y en muchos casos cuenta con dispositivos implantables. Los dispositivos implantables generalmente tienen como objetivo el control del ritmo cardíaco como los marcapasos, resincronizadores y hasta desfibriladores biventriculares, pero en casos de falla cardíaca refractaria en espera de trasplante el paciente puede ser portador de un dispositivo de asistencia mecánica circulatoria, con el propósito de mejorar o reemplazar la función ventricular o de ser necesario biventricular (Velleca et al., 2023; Saeed et al., 2023).

El sangrado excesivo se ha descrito hasta en el 10% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, incluso un 4% llega a requerir reintervención quirúrgica. La incidencia real de la coagulopatía en pacientes sometidos a cirugía cardíaca es difícil de estimar y altamente variable en definición. Ser capaz de anticipar la coagulopatía es la primera medida en su manejo (Bartoszko, & Karkouti, 2021). Sumado a esto muchas aristas relacionadas con la coagulopatía permanecen sin ser estudiadas a través de ensayos clínicos de valor en pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardíaco (Despotis et al., 2009).

## **Entrevista Prequirúrgica Enfocada en la Identificación de Factores de Riesgo**

La valoración prequirúrgica en anestesiología es una herramienta imprescindible para la toma de decisiones y estrategias de manejo, tanto operativas, por ejemplo, el manejo de la vía aérea y la administración del capital de accesos vasculares, antecedentes médicos, establecer una capacidad funcional basal y hallazgos semiológicos y de gabinete que resultan determinantes. En los pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco con falla cardiaca (FC) es común encontrar fragilidad alcanzando una incidencia de hasta 30%, condiciones que se correlacionan con aumento en la morbimortalidad en la población estudiada (Velleca et al., 2023).

Lastimosamente aún existen deficiencias en la evidencia publicada sobre el abordaje de la coagulopatía perioperatorio del trasplante cardiaco. A pesar de esto existe consenso en la comunidad científica en que se debe realizar una historia clínica que aborde datos que puedan alertar sobre coagulopatía preexistente. Se debe indagar en antecedentes sobre sangrado excesivo posquirúrgico o asociado a trauma, historia familiar de sangrados o patologías como hemofilias (Hansson & Jeppsson, 2016; Nguyen & Banks, 2017).

Es imprescindible obtener información sobre el uso de fármacos antiagregantes, anticoagulantes y fármacos que puedan predisponer a sangrado, además de información sobre la función renal y hepática. Indagar sobre factores de riesgo modificables que podrían modificar el umbral para la administración de hemocomponentes con el objetivo de disminuir el riesgo de coagulopatía, como el hallazgo de anemia grave ( $< 7$  g/dl) o trombocitopenia prequirúrgica (Innerhofer & Kienast, 2010; Hansson & Jeppsson, 2016; Bartoszko, & Karkouti, 2021).

Dentro del análisis sobre hepatopatías se ha recomendado el uso del modelo para enfermedad hepática terminal XI (MELD – XI, por sus siglas en inglés), que se ha utilizado para predecir resultados en paciente críticos con falla cardiaca aguda (Wernly et al., 2017).

Muchos de estos pacientes utilizan fármacos que afectan el equilibrio hemostático, como lo son antiagregantes plaquetarios y distintas formas de

anticoagulación, existen recomendaciones según el fármaco y la indicación para su manejo. Por ejemplo, no es infrecuente que se mantenga la aspirina en el perioperatorio; sin embargo, si es importante conocer cuando es seguro realizar una esternotomía luego de su suspensión, tener claridad en como contrarrestar o en algunos casos hasta revertirlos si no hubo el plazo recomendando de suspensión por condición de urgencia (Bartoszko, & Karkouti, 2021). Razón por la que según el contexto debe considerarse complicaciones asociadas a la farmacoterapia prequirúrgica (Velleca et al., 2023).

### **Escala MELD-XI**

Existen múltiples escalas que han sido objeto de estudio para predecir resultados y evaluar la gravedad del estado fisiopatológico del paciente. Sin embargo, algunas de ellas requieren parámetros complejos y datos de historia clínica que en ocasiones no están disponibles en la valoración preanestésica. La disfunción hepática causada por FC recibe el nombre de hepatopatía cardiaca o congestiva. Es por esta razón que se ha estudiado la escala MELD XI para predecir resultados en la población con falla cardiaca aguda, donde se ha demostrado que un valor elevado se asocia con un mal pronóstico en paciente con FC avanzada con trasplante cardiaco y/o dispositivos de asistencia ventricular (Abe et al., 2014).

Dentro de la población sometida a trasplante cardiaco existe la posibilidad de presentar falla cardiaca aguda, complicación que puede estar presente justo antes del procedimiento. En estos pacientes la determinación de la escala MELD podría estar sesgada por uso de fármacos anticoagulantes (como la Warfarina) que alteren el INR (índice internacional normalizado, por sus siglas en inglés), razón por la que se plantea el uso de la escala MELD-XI (Wernly et al., 2017).

La escala MELD analiza las alteraciones orgánicas como función renal y hepática, también predice el fallo multiorgánico. El paciente con falla cardiaca terminal puede presentar un aumento en la bilirrubina sérica, relacionada con hipoxia hepatocelular producto de bajo gasto cardiaco y/o un incremento en las presión venosa del parénquima hepático. El análisis de la función hepática es una herramienta que permite estimar la supervivencia de los paciente sometidos a CPB,

resaltando la importancia de la estratificación de pacientes con comorbilidades hepato-cardíacas. De la misma forma el riñón depende de un flujo sanguíneo constante y una presión de perfusión adecuada, el deterioro de su función en estos pacientes refleja un estado global de hipoperfusión y congestión venosa (Abe et al., 2014; Wernly et al., 2017).

Utiliza la siguiente fórmula:

$$MELD - XI = 5.11 \times \ln\left(\text{bilirrubina sérica en } \frac{mg}{dL}\right) \\ \pm 11.76 \times \ln\left(\text{creatinina sérica en } \frac{mg}{dL}\right) \pm 9.44.$$

Mediante el análisis de 3637 por parte de Wernly et al., (2017) en la unidad de cuidados intensivos en el Hospital Universitario Jena, donde se determinó que un valor de MELD-XI mayor a 12 se asoció con un aumento significativo en la mortalidad tanto a corto como a largo plazo. También se ha demostrado que un valor mayor se asocia con desnutrición, mayor colestasis, mayor sobrecarga volumétrica del corazón derecho e incluso mayor presión arterial en la arteria pulmonar. Incluso se ha correlacionado con el hallazgo de signos sonográficos de sobrecarga derecha como lo son dilatación de ventrículo derecho, mayor diámetro vena cava inferior y parámetros subrogados de presión sistólica pulmonar elevada (Abe et al., 2014). Cuando se compara con escala ampliamente conocidas y válidas con la escala fisiológica simplificada aguda II (SAPS 2, por sus siglas en inglés) y la evaluación de la fisiología aguda y de la salud crónica (APACHE, por sus siglas en inglés) tiene una menor precisión, pero esta debilidad es sopesada por su facilidad para ser calculada y no se ve sesgada por parámetros que pueden ser subjetivos y volátiles como lo son la escala de Glasgow, la oxigenación, la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Abe et al., 2014; Wernly et al., 2017).

### **Signos Pivote Durante el Examen Clínico**

Existen factores de riesgo para el desarrollo de coagulopatía que no son modificables y son fácilmente identificables como el hábito corporal (obesidad con

índice de masa corporal mayor a  $35 \text{ kg/m}^2$  o por el contrario bajo peso asociado a desnutrición con un índice de masa corporal menor a  $18,5 \text{ kg/m}^2$ , edad avanzada, estado crítico prequirúrgico, reapertura de esternotomía, soporte circulatorio mecánico o evidencia de otras terapias como terapia de reemplazo renal (Bartoszko, & Karkouti, 2021). Además de datos semiológicos de falla derecha por sobrecarga volumétrica como hepatoesplenomegalia, edemas podálicos o en zonas de declive, ingurgitación hepatoyugular y ortopnea que ameritan profundizar en la función hepatorenal y hematológica, para descartar trombocitopenia, anemia y alteración en las pruebas de coagulación que ameriten una corrección prequirúrgica (Innerhofer & Kienast, 2010; Abe et al., 2014; Wernly et al., 2017).

### **Impacto de los Dispositivos de Asistencia Mecánica Circulatoria**

El paciente en espera de trasplante puede haber tenido deterioro significativo en su condición asociado a su enfermedad cardiaca en estadio terminal, ameritando la colocación de dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria, como balón de contrapulsación aórtica, soporte extracorpóreo y dispositivos de asistencia ventricular, así como cirugías previas de revascularización coronaria, aumentando el riesgo de sangrado en los sitios quirúrgicos previos (Sánchez et al., 2017; Nguyen & Banks, 2017; Velleca et al., 2023).

El uso de dispositivos de asistencia mecánica circulatoria es aprobado en Estados Unidos y Europa con una terapia puente para trasplante. Las complicaciones más frecuentes asociadas a esta terapia son sangrado y trombosis (Sánchez et al., 2017).

Existe un rango terapéutico descrito por el fabricante para la terapia con warfarina, pero el manejo con respecto a la dosis e inicio de la terapia antiplaquetaria y de la heparina no fraccionado aún genera incertidumbre y existe importante variabilidad entre instituciones. Sumado al factor de riesgo asociado con la terapéutica, los dispositivos de asistencia mecánica circulatoria con flujos continuos someten al tejido hemático a altas fuerzas de cizallamiento, ocasionando una deficiencia adquirida del FvW (Saeed et al., 2023).

## **Coagulopatía Perioperatoria**

### **Incidencia**

Las complicaciones asociadas a la hemostasia en el contexto de la cirugía cardiovascular son frecuentes y se asocian con incremento en la morbimortalidad. Su etiología es multifactorial y tomar decisiones terapéuticas oportunas es de vital importancia (Ramakrishna et al., 2015; Newcomb et al., 2020).

Las pérdidas hemáticas mayores son comunes en cirugía cardíaca, con una incidencia de hasta 15% (Meesters & von Heymann, 2019). El sangrado produce anemia, administración de hemocomponentes y aumenta la posibilidad de reintervención quirúrgica, todos estos se asocian de forma independiente con aumento en la morbimortalidad (Ramakrishna et al., 2015).

### **Impacto del Tiempo de la Circulación Extracorpórea**

La preparación de la máquina de CPB puede ocasionar una importante hemodilución, dependiendo de la técnica puede ocasionar la mezcla de hasta 1,5 L de líquido no hemático, causando una disminución en la concentración de los factores de la coagulación (Ramakrishna et al., 2015).

Al iniciarse la cirugía cardíaca el sistema de coagulación se expone a alteraciones significativas. Primero el paciente sufre traumas importantes por esternotomía, venodisección y canulación arterio-venosa que inicia la activación de la hemostasia. Luego, la sangre fluye a través de una larga superficie de tubuladuras en la máquina de soporte cardiopulmonar extracorpóreo, que a pesar de estar heparinizada es altamente trombogénica. La heparina actúa inhibiendo la formación de trombina, se une a la AT y aumenta en mil veces su inhibición sobre la activación de la trombina. También se ha descrito algún grado de inhibición sobre la activación del FX (Despotis et al., 2009; Bartoszko, & Karkouti, 2021).

Cuando se inicia la perfusión extracorpórea se activan diversos mecanismos que convergen dando pie al desarrollo de coagulopatía, a pesar de la heparinización sanguínea siempre existe un grado de activación de la coagulación. El fibrinógeno se une a la superficie no biológica del circuito extracorpóreo, produciendo activación plaquetaria. El propio daño quirúrgico y los leucocitos expuestos a las tubuladuras

y a la cavidad pericárdica se activan, expresando factor tisular que inicia la activación del factor VII (Meesters & von Heymann 2019).

### **Impacto de la Técnica Quirúrgica**

La realización del trasplante cardiaco ortotópico es una técnica de alta complejidad quirúrgica, a pesar de ser comentada en algunas publicaciones como un procedimiento de rutina. El primer trasplante de este tipo realizado de forma exitosa sucedió en Sudáfrica, por el Dr. Christiaan Barnard, el 2 de diciembre de 1967, el paciente sobrevivió solo 18 días, pero esto marcó el inicio de una nueva era para el manejo de la cardiopatía en estadio terminal. Este fue realizado con la técnica que hoy en día conocemos como clásica o sutura biauricular descrita por Shumway y Lower en 1960 (Santibáñez, 2001; Lázaro et al., 2011; Zalaquett, 2017).

Se han descrito tres técnicas principales: 1) la técnica clásica, esta consiste en anastomosar los dos atrios por separado y las arterias pulmonar y aorta, en este caso la resección del corazón del receptor deja cuatro cavidades los troncos arteriales, el atrio derecho con las venas cavas y el atrio izquierdo con las 4 venas pulmonares; 2) la técnica de trasplante total descrita por primera vez en Francia, consiste en anastomosar de forma independiente las venas pulmonares al atrio izquierdo del donante, luego se realiza la anastomosis bicava y por último las arteriales; 3) en 1993 surge una técnica intermedia entre las descritas previamente que se denomina técnica bicava, difiere de la técnica clásica en que no se conserva el atrio derecho receptor, sino que las venas cavas son anastomosadas de forma independiente al atrio derecho del donante y se separa de la técnica de trasplante total en la anastomosis del atrio izquierdo, donde se conserva la cavidad atrial izquierda como se describe en la técnica clásica (Lázaro et al., 2011; Nguyen & Banks, 2017).

Como se ha descrito la técnica es un proceso complejo que requiere múltiples líneas de sutura, cada una con el riesgo de presentar sangrado o dehiscencia, causado consecuencia graves, sumado a que estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar reintervención con consecuente reapertura esternal, causando un mayor riesgo de coagulopatía (Ramakrishna et al., 2015).

### **Coagulopatía Posquirúrgica**

El sangrado posquirúrgico y la coagulopatía tienen un impacto significativo en la morbimortalidad, relacionado al incremento en uso de productos sanguíneos alogénicos, tasa de reintervención, eventos tromboembólicos, tiempo de intubación, ventilación mecánica y estancia en la unidad de cuidados intensivos (Bollinger & Tanaka, 2017). Después de una cirugía cardíaca que amerita el uso de CPB la hemorragia es una complicación grave que siempre debe considerarse y manejarse teniendo en consideración los múltiples factores previamente descritos (Ortmann et al., 2015).

La reintervención quirúrgica por sangrado excesivo posterior a cirugía cardíaca es una complicación grave y temida, porque asocia aumento en la mortalidad, en la morbilidad y prolonga la estancia en la unidad de cuidados intensivos (Brown et al., 2021).

### **Incidencia y Factores de Riesgo**

La incidencia de reintervención quirúrgica por sangrado excesivo ha cambiado poco desde los años 80's, se mantiene entre 2,2%- 5,9%. Siendo esta un área importante de investigación y mejora para alcanzar mejores resultados en los próximos años (Brown et al., 2021).

Existen múltiples factores que contribuyen a la coagulopatía y sangrado abundante en el posquirúrgico de cirugía cardíaca, estos incluyen: el uso de heparina para evitar la formación de coágulos en circulación extracorpórea, reversión incompleta con protamina, exceso de protamina, reheparinización por aumento de fracción libre, hemodilución, activación con consecuente consumo de factores de la coagulación, hiperfibrinólisis, hipofibrinogenemia, hipotermia, hipocalcemia y disfunción plaquetaria asociada a la circulación extracorpórea e hipotermia (Moore et al., 2021; Bollinger & Tanaka, 2017).

Se ha demostrado que el sangrado posquirúrgico es un claro factor de riesgo para mortalidad, los pacientes que presentan un sangrado mayor o igual a 2 L en las primeras 24 horas asocian un riesgo de muerte 3 veces mayor que los paciente que no fueron reintervenidos por sangrado excesivo (Despotis et al., 2009). En general,

no hay criterios establecidos para determinar la necesidad de reintervención quirúrgica asociado a sangrado excesivo (coagulopatía); sin embargo, en algunos centros estadounidenses se utilizan los criterios siguientes:

**Cuadro 3.** Criterios empleados para considerar reapertura quirúrgica por sangrado

1. Sangrado mayor a <b>800 mL</b> en la <b>primera hora</b> .
2. Sangrado mayor a <b>300 mL/h</b> por las primeras 4 h.
3. Sangrado mayor a <b>150 mL/h</b> por 12 horas o más.
4. Inestabilidad hemodinámica asociado a sangrado excesivo, descenso en la hemoglobina o evidencia radiográfica de hematoma mediastinal.
5. Signos de taponamiento cardiaco.
6. Evidencia de hematoma en mediastino con descenso en la hemoglobina, sin datos de sangrado excesivo o inestabilidad hemodinámica (menos frecuente).

Fuente: Adaptado de “*Long-Term Outcomes of Reoperation for Bleeding After Cardiac Surgery*”, por: Brown, et al., (2021), en *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 33(3), 764–773.

### **Impacto de la Presión Arterial**

El manejo de la presión arterial en pacientes sometidos a cirugía cardíaca es un aspecto que aún se encuentra en investigación, debido a su impacto teórico en el desarrollo de lesión renal aguda y el aumento sobre la tensión de la pared vascular de las anastomosis arteriales (Rodés-Cabau & Mongrain, 2006).

Se ha detectado hasta un 30% de incidencia de lesión renal aguda en la evolución posquirúrgica de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, su aparición conlleva un aumento significativo en la morbilidad a corto y largo plazo, además eleva los costos y el riesgo de mortalidad. La hipoperfusión se describe como un factor importante en su desarrollo. La hipoperfusión también puede tener repercusiones devastadores en pacientes con lesiones en la circulación cerebral de tipo estenóticas que limiten el flujo, así como en pacientes hipertensos con modificación en la autorregulación, en este escenario podría desarrollarse un evento

cerebrovascular isquémico, donde más del 50% se presentan en el periodo posoperatorio (Tarakji et al., 2011; Garg et al., 2014).

En general la Sociedad Americana de Cirugía Torácica y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos recomiendan alcanzar al menos una presión arterial media de 65 mmHg, en los pacientes con shock y metas aún mayor en pacientes que presentan hipertensión arterial (Garg et al., 2014; McIlroy et al., 2017).

Es concordante pensar en mantener presiones arteriales mayores en paciente hipertensos y con factores de riesgo para presentar lesión de órgano blanco asociada a la hipoperfusión, pero en el contexto del trasplante cardiaco donde hay múltiples anastomosis vasculares y sitios de sutura esta medida podría aumentar el riesgo de sangrado, es por este motivo que el Dr. McIlroy y sus colaboradores analizaron de manera secundaria los análisis del estudio LICRA (Limitar el cloruro intravenoso para reducir de la lesión renal aguda, por sus siglas en inglés) donde se analizaron datos de 793 pacientes, para determinar la relación entre la presión arterial media (PAM), presión arterial sistólica (PAS) y presión venosa central (PVC) y el drenaje de las sondas torácicas colocadas. Se comparó parámetros de PAM que oscilan desde 60 mmHg hasta 90 mmHg y PAS entre 90 y 140 mmHg, descrito en revisiones narrativas previas, con una PAM mayor a 95 mmHg, PAS mayor a 145 y de PVC mayor a 16 mmHg. Los resultados no mostraron un aumento en el sangrado con mayores cifras tensionales, pero si mostraron una correlación entre mayores cifras de PAM con menor mortalidad hospitalaria y menor transfusión de glóbulos rojos empacados (GRE) e interesantemente se encontró un mayor drenaje de sonda torácicas e incluso mayor riesgo de reexploración quirúrgica en el grupo con PVC mayores (McIlroy et al., 2019).

## **CAPÍTULO III. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN COAGULOPATÍA**

### **Introducción**

El sangrado durante cirugía cardiovascular es frecuente, produciendo anemia, aumento en el uso de hemocomponentes, taponamiento pericárdico, reintervención quirúrgica e incluso la muerte.

Su etiología es multifactorial, incluye inadecuada hemostasia quirúrgica, heparinización por aumento de heparina libre, trombocitopenia, defectos en la función plaquetaria, deficiencias en factores de coagulación y fibrinólisis. Tomar decisiones terapéuticas oportunas es imprescindible, resulta vital conocer las herramientas para determinar factores de riesgo, corregir lo posible y prever el manejo según los hallazgos y evolución perioperatoria (Bollinger & Tanaka, 2017).

### **Exámenes de Gabinete**

Los estudios clásicos de laboratorio para el análisis de la coagulación tienen una utilidad limitada por el tiempo que consumen, entre 30 y 90 min, sus resultados en el contexto de un paciente que está sangrando gravemente. Esto ha producido un interés por el desarrollo de tecnologías para el abordaje del estado de la coagulación al lado del paciente, como lo son la tromboelastometria (ROTEM; TEM International, Múnich, Alemania) y la tromboelastografía (TEG; Haemonetics, Braintree, MA) que favorecen un análisis integral y expedito (Bollinger & Tanaka, 2017).

Con respecto al texto anterior, es importante enfatizar, que todos los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía de trasplante cardíaco deben contar con exámenes de gabinete prequirúrgicos como lo son las pruebas de coagulación, dentro de las que no pueden faltar el TP, el TPPa, concentración de fibrinógeno y el conteo plaquetario (Velleca et al., 2023).

El monitoreo de la coagulopatía en el perioperatorio debe contemplar la identificación de trombocitopenia, disfunción plaquetaria, coagulopatía de consumo o dilucional y el estado de la fibrinólisis (Bollinger & Tanaka, 2017).

## **Hemograma y Pruebas de Coagulación**

Los estudios más comunes para valorar la coagulación incluyen tiempo de protrombina (TP), índice internacional normalizado (INR), tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) y el nivel de fibrinógeno (Bollinger & Tanaka, 2017).

El intervalo para determinar valores de riesgo para sangrado y coagulopatía para las pruebas convencionales como TP/TTPa no han sido definidos en pacientes que se encuentran en el posoperatorio inmediato de cirugía cardíaca. Es importante recalcar también que el TP y el TTPa no pueden ser medidos cuando la concentración de heparina supera el rango de 2 a 6 u/mL, por lo que durante la heparinización en la circulación extracorpórea no son de utilidad (Bollinger & Tanaka, 2017). Posterior a esta existe una amplia gama de alteraciones descritas: aumento de hasta 33% de TP y el INR, disminución hasta en 36% del fibrinógeno plasmático y descenso de la función plaquetaria hasta en un 70% y de su concentración en un 45% (Bartoszko, & Karkouti, 2021).

## **Tiempo de Coagulación Activada**

El tiempo de coagulación activada (ACT, por sus siglas en inglés) es una prueba donde la sangre completa del paciente es activada por contacto (caolín o celite). Mide el tiempo desde el inicio de la formación del coágulo hasta el comienzo de la formación inicial de fibrina. Es altamente utilizado en cirugía cardíaca para medir el efecto de la heparina no fraccionada, la dosis empleada para la circulación extracorpórea oscila en el rango de 300-400 U/kg para alcanzar un ACT de >480 s (Nguyen & Banks, 2017; Bartoszko, & Karkouti, 2021).

La respuesta en el ACT puede verse modificada por los distintos analizadores y es influenciado por la potencia de la heparina, deficiencia en factores procoagulantes, hipofibrinogenemia, hipotermia, anemia, hemodilución, presencia de inhibidores de la GPIIb/IIIa y trombocitopenia (Bollinger & Tanaka, 2017). Su uso también ha llevado a identificar un fenómeno conocido como resistencia a la heparina, donde el paciente con dosis mayores a las recomendadas previamente no alcanza un valor de ACT óptimo para que se considere segura la circulación extracorpórea. Se ha definido como la incapacidad para alcanzar un ACT

terapéutico con dosis superiores a las 600 U/kg de heparina (Bartoszko, & Karkouti, 2021).

Un ACT persistentemente prolongado en ocasiones se asociaba únicamente a heparina residual o fenómeno de reheparinización por aumento en la concentración plasmática de heparina libre; sin embargo, hay que tener en consideración que en pacientes sometidos a cirugía cardíaca no es infrecuente la deficiencia crítica de factores procoagulantes y la sobredosificación de protamina, en la reversión de heparina, puede ocasionar la prolongación paradójica del ACT por inhibición sobre el FVa (Bollinger & Tanaka, 2017).

A pesar de estas consideraciones el ACT sigue siendo una herramienta clave en el monitoreo del efecto de la heparina no fraccionada en la cirugía cardíaca.

### **Pruebas Viscoelásticas**

Las pruebas viscoelásticas constituyen una herramienta para el estudio de la coagulación al lado del paciente, en comparación con las pruebas de coagulación clásicas, las pruebas viscoelásticas han demostrado ser más baratas y efectivas para el monitoreo de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Estas permiten evaluar el tiempo de coagulación, el tiempo de formación del coágulo, su fortaleza, la dinámica en su formación y la fibrinólisis (Whiting et al., 2015; Wells et al., 2022).

Se analizarán dos tipos de pruebas viscoelásticas, la tromboelastometría rotacional (ROTEM) y la tromboelastografía (TEG). Tanto el ROTEM, como el TEG, utilizan una pipeta que expone la sangre completa del paciente recalcificada, previamente quelada con citrato de sodio, sobre distintas superficies que contienen activadores de la coagulación específicos para cada análisis. Utilizan una copa que contiene los activadores específicos y un pin en el centro (Görlinger & Pérez, 2019).

En el ensayo TEG la copa gira alrededor del pin, mientras que en el ROTEM el pin rota siguiendo un eje circular. Al iniciarse la formación de bandas de fibrina, estas se adhieren a la pared de la copa, causando una mayor resistencia al movimiento de rotación. Generando un gráfico que ilustra la cinética de formación del coágulo y los resultados pueden comenzar a ser valorados en los primeros 10 min (Dias et al., 2019). Cuando se presenta hiperfibrinólisis el movimiento

coordinado entre el pin y la copa se pierde, generando un estrechamiento en el trazo (Wells et al., 2022).

Estas mediciones se pueden realizar, incluso, durante la circulación extracorpórea, ya que cuentan con un ensayo que utiliza heparinasa. Analizan fundamentalmente la polimerización de la fibrina y la interacción entre plaquetas y fibrina, aspectos que no son analizados en las pruebas de TP y TTPa (Bollinger & Tanaka, 2017; Erdoes et al., 2023).

Al exponerse al FT se analiza el EXTEM o rapidTEG, cuando se coloca frente un activador de contacto se puede analizar INTEM o kaolinTEG. Una vez que se genera trombina se induce la expresión plaquetaria de la glucoproteína activada IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), produciendo generación y polimerización de fibrina, causando un aumento en la viscosidad sanguínea y un incremento del torque detectado de manera óptica (ROTEM) o de manera mecánica (TEG) y mostrado en la pantalla (Bollinger & Tanaka, 2017).

El daño quirúrgico y la circulación extracorpórea ocasionan alteraciones a nivel de la coagulación y aumentan la respuesta inflamatoria, mediante ensayos clínicos se ha logrado identificar que la actividad de los factores de coagulación, de forma independiente, puede disminuir en un 10% hasta un 50%, los hallazgos observados se describen de forma general en el cuadro 4 (Bartoszko, & Karkouti, 2021).

El uso de estas tecnologías por parte de los anestesiólogos durante la cirugía cardiaca ha producido una disminución en la administración de productos sanguíneos alogénicos, sumado a que la implementación de algoritmos de transfusión basados en estas tecnologías impresiona ser superior a los algoritmos basados en las pruebas convencionales (como TP/TTPa) (Bollinger & Tanaka, 2017; Dias et al., 2019).

En la revisión sistémica realizada por Dias y colaboradores (2019), donde se analizó los resultados de estudios aleatorizados y controlados en cirugía cardiaca electiva se demostró que el uso de estas pruebas es una herramienta clave para guiar la terapia hemostática, disminuir de forma significativa el uso de hemocomponentes, hubo reducción estadísticamente significativa en el uso de

plasma y plaquetas. Además, se demostró reducción en la tasa de sangrado y en los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos; sin embargo, la tasa de mortalidad fue similar entre el grupo de estudio y el grupo control. Recalcando su importancia en la reducción de costos en el manejo y evolución de estos pacientes (Dias, et al., 2019).

Dentro de las limitaciones descritas para estas herramientas es la incapacidad para evaluar el efecto de los antiagregantes plaquetarios, también se ha demostrado que cuando la temperatura corporal disminuye, estos estudios no son capaces de reconocer la alteración plaquetaria que resulta de la hipotermia (Wallner et al., 2020).

Esto no ha impedido que adquieran gran popularidad en cirugía cardíaca, favoreciendo el desarrollo de la terapia hemostática guiada y la implementación de algoritmos tanto para cirugía cardíaca como en trauma, trasplante hepático y hemorragia postparto (Raphael et al., 2019; Bugaev et al., 2020).

**Cuadro 4.** Principales alteraciones viscoelásticas de la circulación extracorpórea.

I.	Aumento de tiempos de coagulación
II.	Disminución en la fuerza del coágulo
III.	Reducción en la firmeza del coágulo dependiente de fibrina
IV.	Función plaquetaria disminuida
V.	Aumento de la fibrinolisis

Fuente: Adaptado de "Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass" (pp 618), por Bartoszko, J., & Karkouti, K. (2021). Journal of thrombosis and haemostasis. 129(6).

***Tromboelastometría Rotacional***

La tromboelastometría rotacional se ha popularizado con el desarrollo del sistema ROTEM que incluye la tecnología ROTEM *delta* semiautomática, que utiliza una pipeta automática computarizada a través de cuatro canales independientes (EXTEM, FIBTEM, INTEM y APTEM o HEPTM) donde se genera un TEMograma

(nombre del gráfico generado en esta tecnología) en tiempo real mediante el análisis de la viscosidad sanguínea con base en el incremento del torque que experimenta el pin mientras gira en la copa y es censado de manera óptica (Dias et al., 2019).

Se utiliza una muestra de sangre completa del paciente que ha sido colocada en un tubo con citrato de sodio (en nuestra seguridad social corresponde al tubo color celeste). Los dispositivos ROTEM sigma cuentan con dos tipos de cartuchos: cartucho de tipo 1 o completo: incluye los canales de EXTEM, FIBTEM, INTEM y APTEM y cartucho de tipo 2 o completo + heparinasa: EXTEM, FIBTEM, INTEM y HEPTTEM (Görlinger & Pérez, 2019).

Al exponerse al FT se genera el gráfico del EXTEM y cuando se expone al activador de contacto se obtiene el gráfico del INTEM. Su popularidad ha llevado al desarrollo de más exámenes, incluso permite añadir heparinasa a la muestra para neutralizar el efecto de la heparina plasmática en la muestra estudiada hasta en una concentración de 7 UI/ml y también se desarrolló una modalidad para el estudio del fibrinógeno, este se conoce como FIBTEM, donde se agrega citocalasina D al EXTEM para inhibir la unión del fibrinógeno a la receptor plaquetario GPIIb/IIIa (Bollinger & Tanaka, 2017).

El FIBTEM puede utilizarse como un estudio subrogado para determinar el nivel de fibrinógeno plasmático. Existe una adecuada correlación entre la máxima firmeza del coágulo (MCF, por sus siglas en inglés) en el FIBTEM con fibrinogenemia (Görlinger & Pérez, 2019).

Al igual que la mayoría de los estudios que analizan la coagulación, puede verse afectada por factores como el hematocrito, el recuento plaquetario y altos niveles de FXIII circulantes (Whiting et al., 2015; Wells et al., 2022).

Previamente esta tecnología era incapaz de analizar la función plaquetaria en pacientes que utilizan antiagregantes, un punto ciego a considerar. Este punto de mejora permitió incorporar al sistema ROTEM *sigma* el módulo ROTEM *platelet* (palabra anglosajona para plaqueta), brindando dos canales adicionales para agregometría de impedancia de sangre entera, lo que permite analizar la función plaquetaria (Görlinger & Pérez, 2019; Wells et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

### ***Tromboelastografía***

De manera similar al ROTEM, para la tromboelastografía se menciona la tecnología TEG, donde la copa es la que gira alrededor del pin y la detección del aumento del torque es mecánica. Esta tecnología puede analizar tanto la vía del FT (extrínseca) como la vía activada por contacto (intrínseca). También incluye un ensayo para el análisis del fibrinógeno funcional, donde se expone la muestra a una mezcla de kaolin con un antagonista monoclonal del receptor plaquetario GP IIb/IIIa (Bollinger & Tanaka, 2017). Como se mencionó previamente con la MCF del FIBTEM, la amplitud máxima del fibrinógeno funcional en TEG, también posee una correlación apropiada con los niveles de fibrinógeno plasmático.

## **Interpretación de las Pruebas Viscoelásticas**

### ***Formación del Coágulo***

Con la activación de los factores de la coagulación se produce generación de trombina, produciendo activación plaquetaria y conversión de fibrinógeno a fibrina. Tanto en el ROTEM como en TEG, esta fase inicial se observa como una línea que subsecuentemente se abre dando con esto la representación gráfica del proceso de iniciación de la coagulación. Cuando la amplitud alcanza los 2 mm se obtiene el primer parámetro para el análisis, en ROTEM se conoce como tiempo de coagulación (CT, por sus siglas en inglés) y en TEG se conoce como tiempo de reacción y se abrevia en el gráfico con un R. Este parámetro es de gran valor para determinar si los factores de la coagulación son adecuados y para analizar si hay efecto de fármacos anticoagulantes (como heparina o Warfarina) (Whiting et al., 2015; Wells et al., 2022).

La interpretación de la cinética durante la formación del coágulo se describe al analizar su amplitud desde los 2 mm hasta alcanzar los 20 mm, al medir el tiempo transcurrido se evalúa la velocidad en la formación de fibrina y la fortaleza de su adhesión plaquetaria. El tiempo que transcurre recibe el nombre de tiempo de formación de coágulo (CFT, por sus siglas en inglés) en ROTEM y es descrito como  $k$  en TEG. También se analiza el ángulo de la pendiente que se forma entre la línea base y el punto donde se alcanzan los 20 mm de amplitud. La prolongación de este

tiempo o una disminución del ángulo que se forma puede ser causado por hipofibrinogenemia y/o trombocitopenia o disfunción plaquetaria (Wells et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

### ***Fortaleza del Coágulo***

Depende de la interacción entre la fibrina, las plaquetas y el FXIII. Se analiza midiendo la amplitud de gráfico generado, en ROTEM se describe como máxima firmeza del coágulo (MCF) y en TEG como amplitud máxima (MA, por sus siglas en inglés). Una MCF/MA disminuida implica una deficiencia o disfunción en los componentes que la determinan, principalmente fibrinógeno y plaquetas. La medición del fibrinógeno funcional o la valoración del FIBTEM permite determinar cuál es el responsable de la disminución en la fortaleza del coágulo formado. Si el fibrinógeno funcional está disminuido o la MCF en el FIBTEM está disminuida indica una deficiencia de fibrinógeno, mientras que una MCF disminuida en EXTEM con una MCF en el FIBTEM o fibrinógeno funcional normal sugiere trombocitopenia o disfunción de las plaquetas circulante (Bollinger & Tanaka, 2017; Wells et al., 2022).

### ***Estabilidad del Coágulo***

Cuando el endotelio lesionado es reparado comienza la retracción del coágulo y contracción de la malla de fibrina, este proceso es parte del balance que existe en la hemostasia que permite mantener la patencia del flujo sanguíneo y limitar la extensión de la coagulación. Como se describió en los factores adquiridos de coagulopatía la hiperfibrinólisis es una respuesta patológica excesiva que produce lisis del coágulo de forma prematura. Su desarrollo tiene un impacto negativo en la morbimortalidad (Theusinger et al., 2011; Wells et al., 2022).

Existen definiciones descritas para su diagnóstico mediante estudios viscoelásticos, pero aún no existe un consenso universal. En TEG se ha descrito como una reducción en la MA > 7.5% después de 30 min o > 15% después de 60 min, además se observa una disminución continua en la MA a través del tiempo. En TEG se expresa el porcentaje de lisis con las letras LY seguidas por los minutos correspondientes al análisis, por ejemplo: LY60 representa el porcentaje de lisis del

coágulo a los 60 min. Cuando se utiliza ROTEM esta se define como un porcentaje de lisis máxima mayor al 15% que corresponde a la reducción en la firmeza del coágulo en relación con la MCF en todo el periodo analizado. El ROTEM permite el análisis de la muestra con la adición de un agente antifibrinolítico, este se expresa como APTTEM, si la lisis máxima se normaliza facilita el diagnóstico de la hiperfibrinólisis (Wells et al., 2022).

### **Utilidad del ROTEM en Sangrado Agudo Grave**

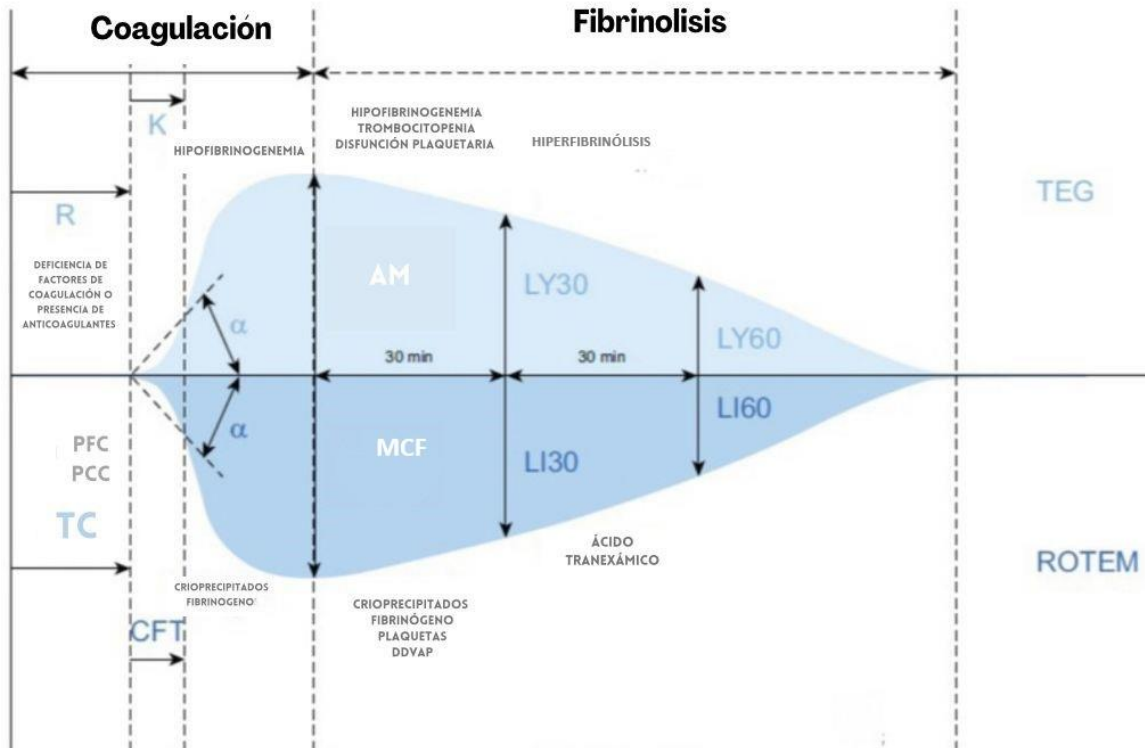
El manejo temprano de la coagulopatía permite disminuir sus complicaciones. Cuando ocurre un sangrado grave en la cirugía de trasplante cardíaco es necesario identificar la causa rápidamente e instaurar el tratamiento oportuno. El Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia cuenta con equipos de análisis de ROTEM conectados a la red institucional, lo que permite la visualización de los resultados en tiempo real. El tiempo de CT permite determinar el estado de los factores de la coagulación y/o el impacto de los fármacos anticoagulantes. La amplitud del coágulo (A) posterior al CT evaluada a los 5 min (A5) y 10 min (A10), tiene una correlación adecuada con la MCF tanto en EXTEM, INTEM y FIBTEM, facilitando una evaluación rápida del fibrinógeno y de las plaquetas (Bollinger & Tanaka, 2017; Wells et al., 2022).

### ***Sonoclot***

Es una prueba viscoelástica que se realiza al lado del paciente y muestra la información de la coagulación mediante una gráfica cualitativa conocida como firma del Sonoclot, también muestra resultados cuantitativos como el ACT, tasa de coagulación y función plaquetaria. El inicio en la formación del coágulo se muestra como una deflexión ascendente en la firma del Sonoclot y sumado al análisis de la cinética de formación se logra obtener la tasa de coagulación que corresponde a la máxima pendiente desde la formación inicial de fibrina, su polimerización y la formación del coágulo. La función plaquetaria se mide en función del tiempo y calidad en la retracción del coágulo. Se ha estudiado que su utilización posterior a

la reversión de la heparina podría predecir la aparición de hemorragia posquirúrgica (Bollinger & Tanaka, 2017).

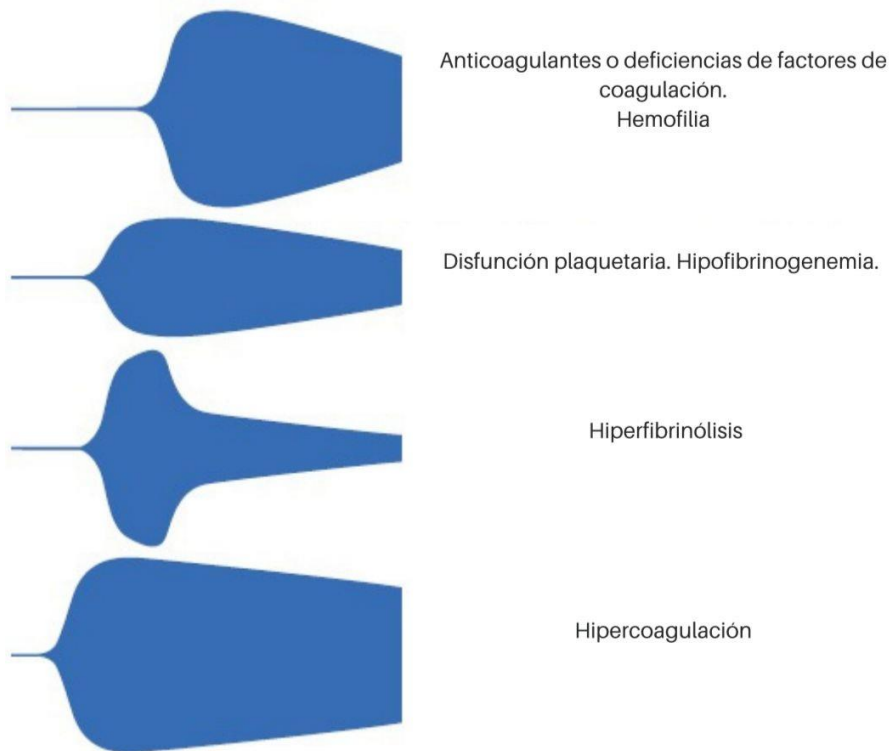
**Figura 3.** Esquema general de pruebas viscoelásticas



Notas: Correlación entre TEG en la parte superior y ROTEM en la parte inferior, con recomendaciones de manejo hemostático según el segmento alterado. PCC: Concentrado de complejo protrombínico, por sus siglas en inglés; CFT: Tiempo de formación de coágulo, por sus siglas en inglés; CT: Tiempo de coagulación, por sus siglas en inglés; K: cinética de formación del coágulo; LI: Lisis al minuto indicado; LY: Lisis al minuto indicado; MA: amplitud máxima, por sus siglas en inglés; MCF: Firmeza máxima del coágulo, por sus siglas en inglés; PFC: plasma fresco congelado; R: tiempo de reacción.

Fuente: Adaptado de "Point-of-care viscoelastic testing" (pp 418), por Wells, M., Raja, M., & Rahman, S. (2022). BJA education, 22(11).

**Figura 4.** TEMogramas que representan de manera general la morfología descrita del ROTEM ante distintas alteraciones de la coagulación



Fuente: Adaptado de “*Point-of-care viscoelastic testing*” (pp 418), por Wells, M., Raja, M., & Rahman, S. (2022). *BJA education*, 22(11).

### **Sistemas para el Manejo de la Heparina**

Como se ha comentado en el apartado de ACT, en ocasiones resulta controversial la validez de esta medida para la monitorización de la anticoagulación con heparina no fraccionada. Este debate ha llevado al desarrollo de sistemas para el manejo de la heparina, donde se utiliza la sangre fresca y completa del paciente para titular la dosis del bolo inicial y realiza un análisis para titular la reversión con la protamina, basado en el cálculo de la heparina circulante, antropometría del paciente y volumen de cebado del circuito extracorpóreo (Ichikawa et al., 2014).

Se ha realizado estudios clínicos donde impresiona que este sistema individualizado es más efectivo en la supresión de la generación de trombina durante el CPB, esto tendría el beneficio de disminuir la incidencia en alteraciones hemostáticas y consecuente coagulopatía posquirúrgica. Lamentablemente los estudios han fracasado y el sistema ha fallado en el cálculo de dosis inicial de heparina y tampoco ha mostrado una disminución en los riesgos de sangrado posquirúrgico, volumen de sangrado y uso de productos sanguíneos alogénicos (Bollinger & Tanaka, 2017).

### **Función Plaquetaria**

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria ocasionan sangrado a nivel microvascular y son las principales razones para la administración de plaquetas en el perioperatorio de la cirugía cardíaca. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia sobre su utilidad en dichas cirugías (Hansson & Jeppsson, 2016; Bollinger & Tanaka, 2017).

Dado que las pruebas viscoelásticas no tienen la capacidad de detectar el efecto de los fármacos antiplaquetarios, ni el impacto de la circulación extracorpórea y tampoco el de protamina sobre la función plaquetaria, se ha creado la agregometría de impedancia de sangre entera al lado del paciente, esta tecnología se encuentra dentro de la tecnología ROTEM y se identifica con el nombre comercial de "ROTEM platelet" (plaqueta en inglés) o "Multiplate". Este cuenta con tres tipos de análisis donde las plaquetas se someten a distintos compuestos: ácido araquidónico en el canal ARATEM, al ADP en ADPTEM y al receptor de trombina activador del péptido 6 en TRAPTEM. En estos canales se evalúan 3 parámetros principales A6 (amplitud a los 6 minutos en Ohm), MS (máxima pendiente de la curva de agregación en Ohm/min, por sus siglas en inglés) y el AUC (área bajo la curva por sus siglas en inglés) (Görlinger & Pérez, 2019; Sharan et al., 2021).

El parámetro A6 describe la capacidad de agregación después de la exposición a la sustancia específica, la MS (máxima pendiente) mide la tasa de agregación permitiendo describir que tan rápido pueden agregarse las plaquetas después de ser activadas y el AUC mide el área desde el inicio de la exposición

hasta los 6 minutos, reflejando un panorama general de la capacidad de agregación plaquetaria (Görlinger & Pérez, 2019; Sharan et al., 2021).

Existe un método para el estudio de la función plaquetaria preoperatoria conocido con el nombre comercial de “VerifyNow”, sus resultados pueden variar significativamente ante variaciones de la hemoglobina y el hematocrito, razón por la cual su uso durante el perioperatorio y posquirúrgico no se recomienda porque podría dar resultados inadecuados (Sharan et al., 2021).

## **CAPÍTULO IV. MANEJO ANESTÉSICO DE LA COAGULOPATÍA**

### **Optimización Prequirúrgica del Paciente**

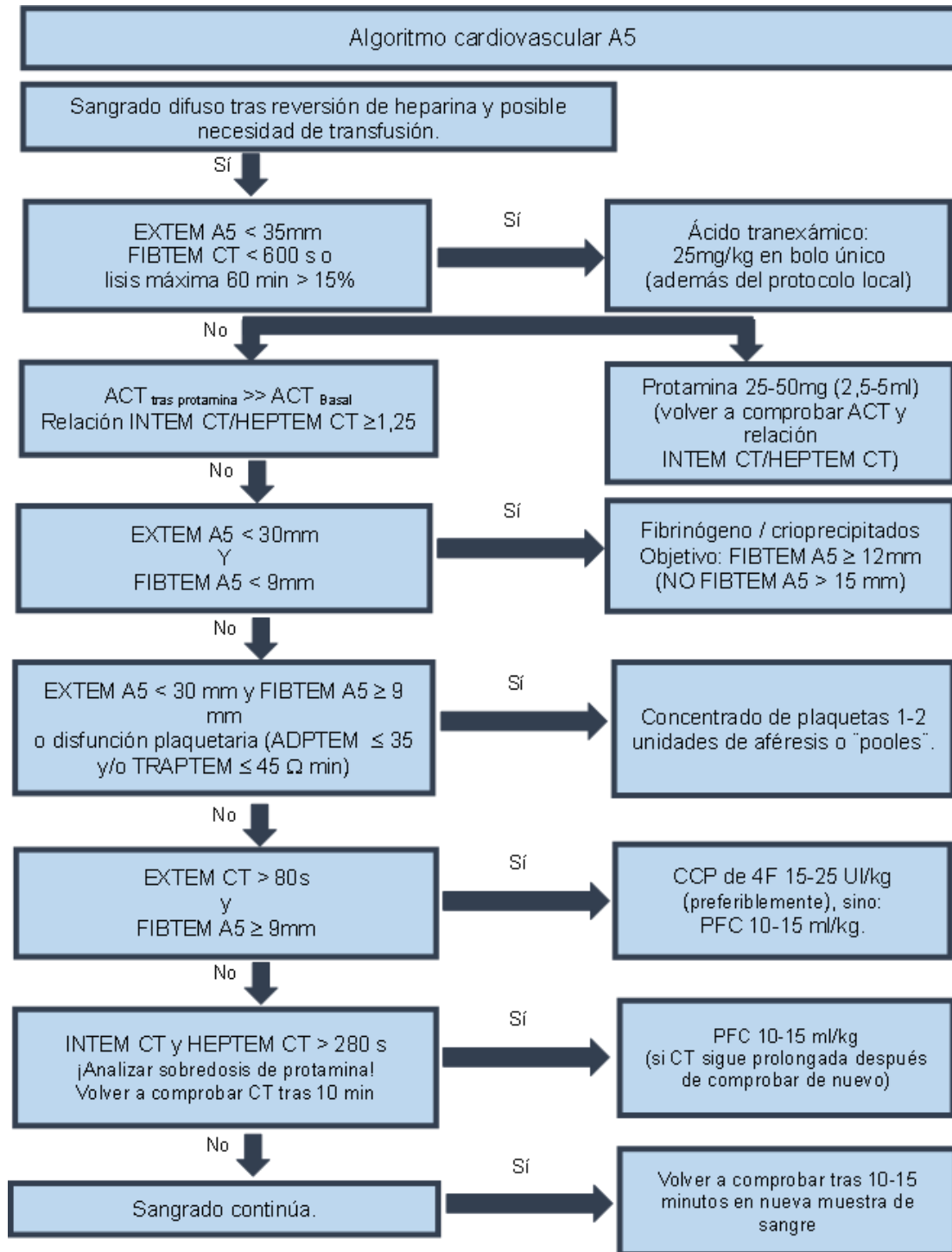
La administración de productos alogénicos hemáticos y productos que favorecen la hemostasia y coagulación incrementa la morbilidad y la mortalidad de los pacientes (Bollinger & Tanaka, 2017), motivo por el cual la optimización del paciente previo al procedimiento es un paso fundamental en este manejo, en este aspecto es imprescindible haber reconocido los factores de riesgo del paciente y darle un abordaje a las correcciones inmediatas, así como monitorizar la evolución en el contexto de los riesgos no modificables.

Es prioritario tener asegurados accesos vasculares tanto central como periféricos para garantizar la vía de administración de hemoderivados, hemocomponentes y adyuvantes como los fibrinolíticos, al igual que un canal vascular confiable para la toma de muestras según sea necesario. También dentro de la planificación se ha descrito que el uso de técnicas especiales de perfusión, como cebado autólogo retrógrado, que han sido prometedoras para evitar el uso de hemocomponentes (Bartoszko, & Karkouti, 2021).

Dentro de las intervenciones que ha sido aplicadas, se describe la administración profiláctica de plasma fresco congelado. La evidencia demuestra que esta práctica no debe ser recomendada, ya que no disminuye el riesgo de sangrando en el paciente sin una clara coagulopatía previa y además se asocia a una mayor cantidad de transfusiones posquirúrgicas (Desborough et al., 2015).

### **Algoritmo al Lado del Paciente Basado en ROTEM**

Los investigadores y la representación de la tecnología ROTEM han logrado el desarrollo de un algoritmo diseñado específicamente para el manejo del sangrado en cirugía cardíaca, tiene como objetivo determinar la intervención (es) correcta (s) durante la resucitación hemostática, definir la dosis correcta de forma expedita y en el orden más fisiológico según la dinámica observada en la formación del coágulo del TEMograma (nombre dado al gráfico generado en cada análisis del ROTEM) (Görlinger & Pérez, 2019).

**Figura 5.** Algoritmo ROTEM A5 para cirugía cardíaca

Notas: Desarrollado con la tecnología ROTEM y basado en evidencia. Requiere un orden lineal y se recomienda una secuencia de medidas. En la primera valoración un máximo de 3 intervenciones, de ser necesario enviar otra muestra. En la segunda

valoración se recomienda un máximo de 2 intervenciones y de ser necesario en la tercera valoración realizar solamente una intervención. A5: amplitud de la firmeza del coágulo a los 5 minutos del CT; ACT: Tiempo de activación activada; CT: Tiempo de coagulación, CCP de 4F: concentrado de complejo protrombínico de 4 factores; PFC: Plasma fresco congelado; UI: unidades internacionales.

Fuente: Adaptado de “*Algoritmos basados en test POC para el manejo de la hemorragia aguda*”, por: Görlinger, K. & Pérez, A. (2019). En *Medicina transfusional perioperatoria* (p. 85). Elsevier.

Es importante recordar que existen limitaciones en este análisis, principalmente la incapacidad de detectar el efecto de fármacos antiplaquetarios y las alteraciones en el FvW, como los descritos previamente en los factores congénitos relacionados con la coagulopatía. Se recomienda la siguiente secuencia durante su implementación:

1. Determinar la presencia de una hemorragia clínicamente relevante
2. Manejo de la fibrinólisis y reversión de la anticoagulación
3. Analizar la firmeza del coágulo

El algoritmo fue desarrollado para determinar la causa del sangrado, definir si la etiología está relacionada con el sangrado microvascular excesivo (coagulopatía) o si el mismo se da en un escenario de coagulación adecuada, ameritando la optimización de la hemostasia por parte del equipo quirúrgico y definir la necesidad de la transfusión sanguínea. No tiene valor para la predicción de riesgo de sangrado o coagulopatía, significando que en caso de ausencia de sangrado clínicamente significativo no tiene ninguna evidencia utilizar esta herramienta, incluso de analizarse el ROTEM en este contexto y se determina una alteración en su TEMograma, la administración de terapias hemostáticas podría ocasionar mayor cantidad de fenómenos tromboembólicos y aumentar los costos sanitarios de manera irracional (Görlinger & Pérez, 2019; Wells et al., 2022).

Un aspecto clave que recalca este algoritmo es analizar primero la amplitud (A) del coágulo en FIBTEM a los 5 min (A5) o a los 10 min (A10), antes de corregir de manera prematura una prolongación del CT en EXTEM. La lógica detrás de esta

secuencia proviene de varios estudios donde se ha demostrado que el déficit de fibrinógeno funcional causa una prolongación del CT en el EXTEM, evitando la administración de otros factores de coagulación que en este caso podrían ser normales (Görlinger & Pérez, 2019; Erdoes et al., 2023).

Se ha logrado demostrar que en caso de hemorragias significativas (que no sean ocasionados por anticoagulación) la cantidad de fibrinógeno funcional disminuye muchísimo antes de que la generación de trombina se vea afectada. Motivo por el cual el algoritmo recomienda primero esperar a tener los valores de correlación con la firmeza del coágulo A5 o A10 en FIBTEM y EXTEM, antes de tomar una decisión basada en el valor de CT en EXTEM e INTEM, considerando únicamente una deficiente generación de trombina como causa de hemorragia y retrasando aún más una adecuada terapia hemostática, ocasionando la administración innecesaria de factores de la coagulación, a través de PFC o CCP. Consecuentemente aumentado el riesgo de fenómenos tromboembólicos por una excesiva generación de trombina (Görlinger & Pérez, 2019; Wells et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

### **Uso de Hemocomponentes**

El uso de productos sanguíneos alogénicos, tanto de forma profiláctica como terapéutica se ha utilizado como una forma de tratamiento del sangrado y coagulopatía en la cirugía cardiaca desde hace 60 años (Bollinger & Tanaka, 2017). El riesgo en la transmisión de patógenos ha sido estudiado y abordado de forma muy eficiente en los últimos años; sin embargo, existen muchas preocupaciones y discusiones aún vigentes en cuanto las complicaciones no infecciosas que su uso puede producir, incluso se ha demostrado que intervenciones tan sencillas como solicitar la leucorreducción de las unidades previo a su administración disminuye la aparición de falla multiorgánica (Despotis et al., 2009; Ramakrishna et al., 2015).

Los pacientes sometidos a cirugía de trasplante cardiaco deben someterse a terapias de inmunomodulación para evitar una respuesta autoinmune hacia el órgano del donante. La exposición a hemoderivados y otros cuerpos extraños favorece el desarrollo de anticuerpos contra antígenos leucocitarios humanos,

proceso conocido como alosensibilización. Al presentarse esta respuesta inmune la evolución posquirúrgica asociará un riesgo mayor de resultados adversos, como el rechazo hiperagudo. Una medida básica para minimizar su aparición consiste en solicitar la leucorreducción de todos los hemocomponentes administrados. Además, si el receptor no presenta anticuerpos contra citomegalovirus, la sangre administrada también debe cumplir esta condición de serología (Edwards et al., 2021).

En general, en pacientes sometidos a cirugías cardíacas o que se planea llevar a sala de operaciones se utiliza la transfusión de glóbulos rojos empacados cuando el paciente presenta una hemoglobina (Hb) menor a 7 g/dL y asocia además inestabilidad hemodinámica; el uso de plasma se instaura cuando el valor del TP o/y TPPa exceden en 1,6 el límite superior y el uso de plaquetas se recomienda cuando su conteo es menor a 50 000/ $\mu$ L (Brown et al., 2021).

Existe una amplia variedad en la cantidad de hemocomponentes que se utilizan durante el trasplante cardíaco, los datos publicados muestran una necesidad de transfusión de GRE que oscila entre las 3 a 9 unidades (750 hasta 2250 ml), de PFC se reporta un promedio de 3 hasta 10 unidades (desde 750 ml hasta 2500 ml) y de plaquetas el margen es más heterogéneo, algunos centros reportan desde cero unidades hasta el máximo descrito de 13 (Ramsingh et al., 2017).

La complicación hemorrágica posterior a cirugía cardíaca más grave es el shock hipovolémico, el estado de shock se presenta cuando la pérdida sanguínea ocasiona un aporte de oxígeno insuficiente para los órganos y tejidos, con consecuente disfunción orgánica y si no se trata de manera adecuada conducirá a la muerte (Kortbeek et al., 2008).

Se ha determinado que una disminución de A5 en FIBTEM, se asocia con una alta probabilidad de administrar una alta cantidad de GRE, hasta 5 unidades o más. Por esta razón ante un A5 menor a 9 mm en FIBTEM se indica la reposición expedita de fibrinógeno, en nuestro medio no existe un concentrado de fibrinógeno, por lo que su reposición se da mediante el uso de crioprecipitados. La dosis de crioprecipitados será con base a la amplitud en mm del A5 del FIBTEM (Görlinger & Pérez, 2019; Sharan et al., 2021).

La meta en la administración de crioprecipitados en cirugía cardíaca es alcanzar un FIBTEM A5 mayor o igual a 12 mm, que representa una concentración de fibrinógeno mayor o igual a 2,5 g/l (250 mg/dl), si la hemorragia persiste en esta cirugía se recomienda alcanzar el objetivo de un FIBTEM A5 mayor o igual a 15 mm, que correlaciona con una concentración de fibrinógeno mayor o igual 3 g/l (300 mg/dl). Cuando se alcanza una concentración de fibrinógeno mayor o igual 2,5 g/l esta permite compensar la disfunción plaquetaria que se presenta posterior a la CEC o una trombocitopenia menor a 100000/ $\mu$ l (Görlinger & Pérez, 2019; Sharan et al., 2021).

Con respecto al impacto de la función plaquetaria durante el sangrado perioperatorio y posquirúrgico, en la cirugía cardíaca que utiliza CPB es frecuente el desarrollo de disfunción plaquetaria o trombocitopenia. Se recomienda su administración basa en el algoritmo A5 de ROTEM. Si la amplitud del EXTEM A5 es menor a 30 mm y la amplitud del FIBTEM A5 es igual o mayor a 9 mm, se recomienda administrar una bolsa concentrada de plaquetas (habitualmente llamado “*pool*” cuando se solicita al banco de sangre) cuando el EXTEM A5 se encuentra entre 16 a 25 mm, se recomienda administrar dos bolsas de concentrado de plaquetas si el EXTEM A5 es menor a 16 mm y en el caso extremo de que el EXTEM A5 sea de 5 mm o menos se recomienda dos bolsas de concentrado plaquetario con la reposición concomitante de fibrinógeno (Görlinger & Pérez, 2019; Sharan et al., 2021).

La administración de plasma fresco congelado (PFC) se recomienda cuando no existe disponibilidad de un concentrado de complejo protrombínico (CCP). Al utilizar plasma fresco congelado la cantidad de volumen puede causar congestión vascular e incluso falla derecha. Al analizar el ROTEM si el tiempo de CT en EXTEM es mayor a 80 s y se documenta un FIBTEM A5 mayor o igual a 9 mm y/o un CT tanto en INTEM como en HEPTTEM mayor a 280 s, se recomienda administrar una dosis de PFC entre 10 a 15 ml por kg (Görlinger & Pérez, 2019).

### **Uso de Antifibrinolíticos**

Como se describió en el apartado de factores adquiridos de coagulopatía la actividad excesiva o inadecuada de la fibrinólisis es un componente importante en la aparición de sangrado excesivo en la coagulopatía. Razón por la cual el uso de medicamentos antifibrinolíticos ha sido adoptado como la estrategia farmacológica profiláctica más común para disminuir el sangrado y reducir la necesidad de transfusiones en la cirugía cardíaca, incluido el trasplante cardíaco. Los agentes utilizados actualmente tienen una estructura que les permite actuar como análogos de la lisina, evitando la conversión de plasminógeno a plasmina, actualmente los más utilizados son el ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico (Ramakrishna et al., 2015; Erdoes et al., 2023).

Estos agentes han demostrado ser efectivos en la reducción de todas las causas de muerte en pacientes que presentan hemorragias graves, anteriormente los principales estudios que demostraban esta evidencia eran en mujeres con hemorragia postparto y pacientes con traumatismos extensos y/o lesión cerebral traumática (colaboradores del estudio CRASH-2 et al., 2010; colaboradores del estudio WOMAN, 2017).

En el 2019 se publicó un estudio especialmente diseñado para determinar su impacto en la cirugía cardíaca, este es conocido como el estudio de Aspirina y Ácido Tranexámico para Cirugía de Arterias Coronarias (ATACAS, por sus siglas en inglés), donde se demostró una reducción del sangrado posquirúrgico y de la tasa de reintervención quirúrgica en los pacientes que fueron parte del grupo de ácido tranexámico, también se demostró una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de eventos adversos mayores cardíacos (Myles et al., 2019).

Existe una gama alta descrita de esquemas de administración endovenosa, pero en general todas comparten una dosis de carga inicial, una infusión de mantenimiento y una dosis que se agrega al cebado de la máquina de CPB. La infusión de mantenimiento puede finalizar en el posoperatorio inmediato y en algunas ocasiones se mantiene por pocas horas en la unidad de cuidados intensivos. La dosis de mantenimiento generalmente es modificada de acuerdo con la función

renal del paciente, debido a que su aclaramiento renal es mayor al 95% (Ramakrishna et al., 2015; Erdoes et al., 2023).

### **Ácido Tranexámico**

Existen una variedad descrita de protocolos de administración, por ejemplo, una dosificación típica es una dosis de carga de 30 mg/kg, una dosis de cebado para máquina de CPB de 2 mg/kg y una dosis de mantenimiento entre 0,5 a 2 mg/kg/h según la función renal del paciente. Previamente se recomendaba una dosis total que no superara el rango de 50-100 mg/kg para evitar su toxicidad. En el estudio ATACAS se observó una alta incidencia de convulsiones en los grupos cuya dosis de bolo fue de 100 mg/kg, esto motivó a un cambio en la posología durante el estudio para evitar la administración de dosis de carga mayores a 50 mg/kg (Shi et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

Este fármaco tiene la capacidad de inhibir directamente a la plasmina cuando es utilizado en dosis más elevadas. El aumento de la concentración plasmática facilita la difusión a través de la barrera hematoencefálica, aumentando su concentración en el líquido cefalorraquídeo, aumentando el riesgo de convulsiones en el posquirúrgico. El mecanismo fisiopatológico descrito para explicar la toxicidad a nivel del sistema nervioso central es asociado a la desinhibición de los receptores ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), con la consecuente manifestación clínica de convulsiones (Shi et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

Se han descrito visión borrosa y alteración en la percepción de colores como efectos secundarios que podría advertir sobre el riesgo de toxicidad a nivel del sistema nervioso central, dentro de los factores de riesgo se identificaron la edad avanzada y el no ajuste de dosis en pacientes con lesión renal previa. Se recomienda evitar su uso si el paciente padece de alteración en la visualización de colores prequirúrgica, ya que en estos pacientes este signo de toxicidad no podría ser evaluado, limitando la capacidad de alertar sobre el aumento en el riesgo de convulsiones (Shi et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

En el 2022 se publicó el primer estudio aleatorizado en cirugía cardíaca, que analiza tanto la efectividad como la toxicidad del ácido tranexámico conocido como

Estudio Impacto en Resultados de Diferentes Regímenes de Ácido Tranexámico en Cirugía Cardíaca con Bypass Cardiopulmonar (OPTIMAL, por sus siglas en inglés), donde se comparó dosis altas (100 mg/kg, total) contra dosis bajas (20 mg/kg, total) de ácido tranexámico, se evidenció una modesta mayor eficacia en el grupo de pacientes de alta dosis con respecto al requerimiento de glóbulos rojos empacado (GRE), a pesar de ser discreta fue estadísticamente significativa, además, el grupo de dosis baja demostró no inferioridad en el resultado primario de seguridad que incluye mortalidad a 30 días, lesión renal, eventos tromboembólicos y convulsiones (Shi et al., 2022).

Actualmente el régimen más aceptado consiste en la administración de una dosis de carga de 10 mg/kg en bolo, una dosis de cebado para la máquina de circulación extracorpórea de 1 mg/kg y una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg/h en infusión intravenosa. Con el fin de mantener una dosis total de 20 mg/kg de peso corporal real que ha demostrado tener el mejor balance entre la reducción del sangrado posquirúrgico y el riesgo de convulsiones (Zufferey et al., 2021; Faraoni & Levy, 2021).

Es importante recalcar que el riesgo teórico de aumento de fenómenos asociados a trombosis y embolia, no han sido respaldados por la alta cantidad de estudios clínicos realizado a la fecha (Zufferey et al., 2021; Shi et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

### **Ácido Épsilon Aminocaproico**

El ácido  $\epsilon$  aminocaproico es un inhibidor sintético de la activación del plasminógeno, los estudios clínicos han evaluado dosis intravenosa de 10 g o 100 mg/kg en voluntarios con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas de 1,5 g/L, esta concentración disminuye a 35 mg/L después de 3 a 4 h posterior a su administración, es eliminado entre un 80% a 100% por filtración renal (Nilsson et al., 1966). Las dosis descritas en la literatura para el bolo inicial se encuentran entre 100 mg/kg ó 10 g, la dosis de mantenimiento entre 25 a 40 mg/kg/h, siendo 30 mg/kg/h la más utilizada y una dosis de cebado de 5 mg/kg, con una duración

máxima de 12 h (Levy et al., 2018; Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2020).

Los estudios realizados in vitro y los reportes de estudios clínicos indican que se requiere de al menos una concentración de 130 µg/ml, para lograr la inhibición del sistema fibrinolítico. Al ser altamente excretado por la orina se recomienda un posología de administración endovenosa continua de 1 g por h, posterior a la administración de una dosis de carga de 10 g. Su utilización apropiada podría reducir la necesidad de hemocomponentes hasta en un 31% (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2020).

Es el antibrinolítico más usado en nuestro país y en los Estados Unidos, en comparación con la mayoría de los países donde se emplea el ácido tranexámico. Posiblemente asociado a su menor costo y a que fue el primer agente de este tipo disponible con estudios que datan desde 1960. Los efectos adversos descritos incluyen disfunción renal, rabdomiólisis, hipotensión e incluso aparición de arritmias (Levy et al., 2018).

### **Protamina**

Uno de los errores más comunes en el manejo de la coagulopatía posterior a circulación extracorpórea es la sobredosificación de la protamina para revertir el efecto de la heparina. Mantener un flujo sanguíneo extracorpóreo por medio de circuitos exógenos, requiere anticoagular al paciente, lo que generalmente se hace con heparina, a menos que exista una contraindicación para su uso, como la trombocitopenia inducida por heparina (Meesters et al., 2016; Görlinger & Pérez, 2019; Miles et al., 2021; Bartoszko, & Karkouti, 2021).

Sin una anticoagulación profunda se iniciaría un proceso de coagulación letal dentro del circuito, por esta razón se utiliza heparina no fraccionada en dosis que van desde las 300 a 400 U/kg, con el fin de obtener un ACT  $\geq$ 480 s. Al finalizar la necesidad del circuito extracorpóreo se revertirá esta dosis a una razón de 0,6 a 1 mg/kg por cada 100 U/kg de heparina, debe evitarse la sobredosificación, no se recomienda el uso de dosis superiores a 1mg de protamina por cada 100 U de heparina (relación 1:1). Valores de ACT con una diferencia de 10% o menos entre

el basal y el obtenido posterior a la administración de la protamina son aceptables como confirmación y se consideran normales (Meesters et al., 2016; Miles et al., 2021; Bartoszko, & Karkouti, 2021).

En los centros que emplean relaciones 1:1 entre la dosis administrada de heparina y la dosis de protamina para revertir heparina, el hallazgo de un ACT prolongado generalmente es producto de sobredosificación de protamina. Existen estudios donde se demuestra una correlación débil entre los valores de ACT o TTPa con la concentración de heparina, cuando se compara con la determinación de la actividad del anti-Xa. Ante este escenario se han investigado alternativas para lograr una adecuada reversión de heparina, donde se demostró el valor del ROTEM, al comparar el CT del INTEM entre el CT HEPTM, determinando que una relación menor al 1,25 es compatible con una actividad de anti-Xa menor a 0,2 U/ml, esta actividad no aumenta el riesgo de sangrado en el posquirúrgico (Meesters et al., 2016; Görlinger & Pérez, 2019; Miles et al., 2021).

La sobredosificación de protamina no es inocua, se ha asociado al incremento del sangrado posquirúrgico, mayor requerimiento de transfusiones e incluso aumento de la necesidad de reintervención quirúrgica. Estas dosis asocian una prolongación paradójica del ACT por inhibición del FV y a una inhibición significativa y prolongada de la función plaquetaria. Actualmente se recomienda una relación entre la dosis de heparina primaria y protamina de 1:0,6-0,8, porque ha demostrado ser más efectiva y menos deletérea (Meesters et al., 2016; Görlinger & Pérez, 2019; Miles et al., 2021).

### **Uso de Concentrado de Factores de Coagulación**

Es importante recordar que el plasma al igual que la sangre completa contienen únicamente concentraciones fisiológicas de factores de coagulación, ameritando la administración de grandes volúmenes para obtener un impacto significativo en las concentraciones plasmáticas que oscila entre 20 a 30 mL/kg (Ortmann et al., 2015; Erdoes et al., 2023).

El uso de concentrado de factores de la coagulación debe reservarse ante la indicación por resultados obtenidos de las pruebas de coagulación y/o estudios

viscoelásticos al lado del paciente. El uso indiscriminado de productos prohemostáticos como el factor VIIa recombinante (rFVIIa) y el concentrado de complejo protrombínico aumentan el riesgo de hipercoagulabilidad e incremento en las complicaciones protrombóticas y falla renal aguda (Despotis et al., 2009; Bollinger & Tanaka, 2017).

### **Uso de Complejo Protrombínico**

En los paciente sometidos a cirugía cardiaca compleja, como en el escenario de trasplante cardiaco, hasta el 15% van a requerir la administración de PFC como parte del manejo de la hemorragia perioperatoria y posquirúrgica. Este hallazgo ha motivado al desarrollo y estudio de los concentrados de complejo protrombínico, existen concentrados de tres factores II, IX y X y concentrados de cuatro factores II, VII, IX y X (Triulzi et al., 2015; Smith et al., 2022).

Este concentrado se obtiene del plasma y se purifica para obtener una composición determinada, la misma puede variar dependiendo del fabricante. En general contienen los factores de la coagulación que son dependientes de la vitamina K, los factores II, VII, IX y X, además de las proteínas anticoagulantes C, S y Z, algunas presentaciones cuentan también con antitrombina (Martínez-Calle et al., 2014; Ortmann et al., 2015).

Se considera un producto reducido en patógenos, no requiere de pruebas cruzadas ni preparación previa por el banco de sangre facilitando su uso de forma pronta y expedita, ya que puede ser almacenado en el mismo quirófano o muy próximo a este. Al ser un producto purificado y reconstituido en un bajo volumen, evita el riesgo de sobrecarga volumétrica con congestión y fallo del ventrículo derecho, además de una disminución del riesgo de lesión pulmonar que podría presentarse con el uso de PFC (Percy et al., 2015; Karkouti et al., 2021).

Su administración ha resultado en una menor tasa de sangrado en las sondas torácicas, menor pérdida de tejido hemático y una disminución en la cantidad de transfusiones de hemocomponentes. Una preocupación latente ante su administración es el posible aumento de fenómenos tromboembólicos, afortunadamente, después de la realización de estudios controlados y

aleatorizados, se ha demostrado que no existe una diferencia significativa entre el uso del PFC y el CCP (Fitzgerald et al., 2018; Smith et al., 2022).

Al analizar el ROTEM si el tiempo de CT en EXTEM es mayor a 80 s y se documenta un FIBTEM A5 mayor o igual a 9 mm y/o un CT tanto en INTEM como en HEPTTEM mayor a 280 s, se recomienda administrar una dosis de 15 a 25 UI/kg (Görlinger & Pérez, 2019). También se ha descrito el uso de fórmulas predeterminadas por peso en población adulta, estableciendo como punto de corte los 60 kg, si pesa más se administra una dosis de 2000 UI y si su peso es menor o igual, se administran 1500 UI como estrategia en el manejo de sangrado por deficiencia de factores de coagulación (Karkouti et al., 2021). En un paciente de 70 kg que requiere corrección de su coagulopatía con factores de coagulación una dosis estándar de CCP de 25 UI/kg, corresponde a un volumen aproximado de 80 ml, mientras que una dosis equivalente de PFC de 15 ml/kg sumaría un volumen de 1000 ml (Ortmann et al., 2015; Percy et al., 2015).

Actualmente el Reino Unido está realizando un estudio controlado aleatorizado que compara el CCP y el PFC en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, con el fundamento de que el CCP no requiere del tiempo de coordinación con el banco de sangre, es rápido de administrar, menor riesgo teórico de sobrecarga volumétrica y lesión pulmonar asociada a la transfusión (Green et al., 2019).

Con base en la evidencia científica actual se puede afirmar que cuando se presenta sangrado significativo en cirugía cardíaca se recomienda la administración de CCP que contenga los 4 factores dependientes de vitamina K, sobre el PFC (Santana & Brovman, 2022).

### **Uso de Concentrado de Fibrinógeno**

Cuando se presenta sangrado inmediatamente posterior a la cirugía de trasplante cardíaco resulta determinante la valoración del fibrinógeno, este se diluye y se consume con rapidez al iniciar el CPB e inmediatamente después. Se ha demostrado que un nivel de fibrinógeno menor a 2 g/l podría determinarse rápidamente con un ROTEM al analizar el A5 de FIBTEM. Una A5 del FIBTEM inferior a 9 mm posterior a la circulación extracorpórea (CEC), correlaciona con una

concentración de fibrinógeno funcional menor a 200 mg/dl (Görlinger & Pérez, 2019; Erdoes et al., 2023).

Se ha determinado que este valor de A5 en FIBTEM se asocia con una alta probabilidad de administrar una mayor cantidad de GRE, hasta 5 unidades o más. Por esta razón ante un A5 menor a 9 en FIBTEM se indica la reposición expedita de fibrinógeno según la meta deseada en el incremento de la amplitud en mm, a los 5 min posterior al CT del FIBTEM (Wells et al., 2022), como se describe en el cuadro 5, estos valores se obtienen del siguiente fórmula:

$$\text{Dosis de fibrinógeno (g)} = \frac{\text{Incremento meta FIBTEM A5 (mm)} \times \text{peso corporal (kg)}}{160}$$

El valor de 160 corresponde a un factor de corrección y podría modificarse entre 140 y 160, de acuerdo con el volumen plasmático real. El resultado obtenido en el aumento del FIBTEM A5 y/o la concentración de fibrinógeno funcional puede ser menor a lo anticipado en caso de hemorragia grave. La cantidad de fibrinógeno aportada por 10 U de crioprecipitados es similar a la administración de 2 g de concentrado de fibrinógeno (Görlinger & Pérez, 2019).

**Cuadro 5.** Cálculo de la dosis de fibrinógeno, según FIBTEM A5

<b>Incremento meta en mm: FIBTEM A5</b>	<b>Dosis de fibrinógeno (mg/kg)</b>	<b>Concentrado de fibrinógeno (ml/kg)</b>	<b>Crioprecipitados (ml/kg)</b>
2	12,5	0,6 (1 g para 80 kg)	1 [5 U para 80 kg]
4	25	1,2 (2 g para 80 kg)	2 [10 U para 80 kg]
6	37,5	1,9 (3 g para 80 kg)	3 [15 U para 80 kg]
8	50	2,5 (4 g para 80 kg)	4 [20 U para 80 kg]
10	62,5	3,1 (5 g para 80 kg)	5 [25 U para 80 kg]
12	75	3,8 (1 g para 80 kg)	6 [30 U para 80 kg]

Nota: A5: amplitud de la firmeza del coágulo a los 5 minutos del CT; CT: Tiempo de coagulación.

Fuente: Adaptado de “*Algoritmos basados en test POC para el manejo de la hemorragia aguda*”, por: Görlinger, K. & Pérez, A. (2019). En *Medicina transfusional perioperatoria* (p 85). Elsevier.

### **Uso de Factor VIIa Recombinante**

Su uso ha sido aprobado en los Estados Unidos para el manejo del sangrado en pacientes que padecen de hemofilia A o B y en pacientes que tienen deficiencia congénita del FVII. El mecanismo de acción del Factor VIIa recombinante (rFVIIa) consiste en el aumento de la generación de trombina. Como se explicó en la fisiología de la hemostasia el factor VII se une al FT permitiendo la activación del FX sobre la membrana plaquetaria. Favoreciendo la formación del complejo protrombinasa (unión del FXa y FVa sobre la membrana plaquetaria) (Despotis et al., 2009).

Al analizar el ROTEM si el tiempo de CT en EXTEM es mayor a 80 s y se documenta un FIBTEM A5 mayor o igual a 9 mm y/o un CT tanto en INTEM como en HEPTM mayor a 280 s, en el escenario de un EXTEM A5 normal y la administración de plasma no es eficaz, cuando no se cuenta con CCP, se podría administrar una dosis entre 45-90 µg/kg de rFVIIa (Görlinger & Pérez, 2019).

### **Otras Terapias Farmacológicas**

#### **Desmopresina**

La desmopresina (DDVPA) es un análogo de la arginina vasopresina, que actúa a nivel endotelial estimulando la liberación del FvW almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade. La adhesión plaquetaria es facilitada por la formación de un enlace mediante la interacción del tejido subendotelial, el FvW y el receptor plaquetario GPIb (Rodés-Cabau & Mongrain, 2006; Kaufman, et al., 2022).

La DDVPA ha mostrado reducir el sangrado en pacientes con factores de riesgo congénitos para coagulopatía como lo son la EvW y la hemofilia A; también ha mostrado ser de utilidad en pacientes con enfermedad renal crónica que presenta disfunción plaquetaria asociada a la uremia (Despotis et al., 2009). Sus efectos en cirugía cardiaca compleja son menos claros para generalizar su uso, pero ha

mostrado beneficio en pacientes con ingesta reciente de aspirina y de particular importancia en este trabajo, cuando el tiempo en CPB ha superado los 140 min (Ramakrishna et al., 2015; Erdoes et al., 2023).

Una condición descrita en la literatura, pero que actualmente no es habitual en nuestro medio, es el efecto de los dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria sobre la coagulación. El flujo continuo de estos dispositivos favorece la aparición de un síndrome de von Willebrand. Su mecanismo fisiopatológico puede describirse con una EvW adquirida, donde el uso de la desmopresina sería recomendable para el manejo de la coagulopatía (Edwards et al., 2021).

Su efecto terapéutico podría verse limitado si el paciente recibe una infusión intravenosa (IV) de vasopresina, ya que comparten un mecanismo similar a nivel de la estimulación endotelial. La dosis usual de desmopresina es entre 0,3 – 0,4 µg/kg IV, dada en un periodo de 15 a 30 min para disminuir el riesgo de hipotensión (Ramakrishna et al., 2015; Erdoes et al., 2023).

## **CAPÍTULO V. IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA COAGULOPATÍA**

### **Generalidades**

Las muertes por falla cardíaca y enfermedad cardiovascular son la primera causa de fallecimiento a nivel mundial, la Asociación Americana del Corazón estima que 5 millones de estadounidenses padecen de falla cardíaca y 283 000 mueren anualmente, a pesar de los avances en su tratamiento. Cuando se presenta enfermedad cardíaca de estadio terminal, el trasplante cardíaco es el tratamiento de elección, en los últimos años se han realizado hasta 3850 por año, con una sobrevida a 1 año cercana al 86% y cercana al 68% a los 5 años. La principal indicación es la cardiomiopatía no isquémica, superando el 50% de los casos, seguida por la cardiomiopatía isquémica (Ramakrishna et al., 2015).

El concepto de manejo hemático del paciente fue descrito inicialmente en el año 2005. Consiste en una práctica de manejo clínico basada en evidencia, que tiene como objetivo centrar la atención hacia el paciente. Su implementación ha demostrado reducir la cantidad de transfusiones, disminución de los costos y mejores resultados para el paciente (Leahy et al., 2017).

### **Carga Económica Hospitalaria del Manejo de la Coagulopatía**

Se estima que en Estados Unidos y en Reino Unido entre el 10% al 15% del consumo de todos los productos hemáticos alogénicos se utilizan en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La hemorragia masiva conlleva al 4% de todas las demandas de mal praxis y en un alto porcentaje el juez determinó que el manejo anestésico fue inapropiado (Pei et al., 2022; Erdoes et al., 2023).

El sangrado excesivo posterior a cirugía cardíaca es un tema de importante análisis, aún no se ha establecido su etiología con claridad, se discute si es principalmente relacionado a causas quirúrgicas obvias (como sangrado en el sitio de anastomosis) o refleja una hemostasia anormal (coagulopatía). Sin embargo, su impacto negativo sobre los resultados y el aumento significativo en los costos médicos, si está claro (Innerhofer & Kienast, 2010; Brown et al., 2021).

### **Impacto Económico de un Manejo Apropriado de la Coagulopatía**

El manejo hemático del paciente engloba una serie de medidas que permiten perfeccionar la evolución clínica mediante un adecuado análisis y conservación del tejido hemático. Principalmente se basa en la optimización de la masa de glóbulos rojos, estrategias para disminuir las pérdidas hemáticas, favorecer la tolerancia ante el desarrollo de anemia y de requerirse la administración de hemocomponentes, sea mediante una terapia transfusional dirigida, en este contexto mediante el uso de pruebas viscoelásticas al lado del paciente (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2020).

Hasta el 10% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca van a presentar sangrado grave, que conlleva aumento en la morbimortalidad. Se ha demostrado en todo tipo de investigaciones científicas desde metaanálisis hasta evaluaciones tecnológicas con enfoque sanitario, que el uso de las pruebas viscoelásticas y su correcta interpretación reduce la cantidad e incluso la necesidad de transfusiones, disminuye las complicaciones, reduce la mortalidad y consecuentemente disminuye el gasto hospitalario total (Ramakrishna et al., 2015; Bartoszko, & Karkouti, 2021).

Cabe destacar que la gran mayoría de los datos obtenidos que respaldan esta conclusión provienen de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En estas investigaciones se ha demostrado que la utilización de estudios viscoelásticos como guía de resucitación hemostática disminuyen la cantidad utilizada por paciente de hemocomponentes, reduce la tasa de reapertura esternal y exploración mediastinal por sangrado posquirúrgico, conlleva una reducción en el desarrollo de lesión renal aguda, menor cantidad de eventos cerebrovasculares y una disminución en la mortalidad (Innerhofer & Kienast, 2010; Leahy et al., 2017; Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2020).

Un estudio australiano publicado en el 2017 demostró que durante los 6 años donde se utilizaron las pruebas viscoelásticas para guiar la terapia hemostática se logró una reducción de gastos totales que oscilaba entre 78 a 97 millones de dólares. Disminuyó la mortalidad en un 28% y la duración de la estancia hospitalaria en un 15%. También demostró una reducción del 21% en la aparición de infecciones nosocomiales (Leahy et al., 2017).

El ahorro monetario puede dividirse en el gasto asociado al proceso de transfusión y al costo asociado a complicaciones potencialmente prevenibles. La reducción del gasto sanitario es mayor en los pacientes considerados de alto riesgo. En Australia se han realizado varios estudios que evalúan el impacto del sangrado y la coagulopatía en el costo sanitario, se identificó que un paciente que desarrolla coagulopatía su costo de internamiento aumenta en 1,76 lo que corresponde aproximadamente a 12 millones de colones más en su factura de atención (Newcomb et al., 2020).

Se documentó una incidencia del 47,4% en la aparición de complicaciones hemorrágicas y/o administración de hemocomponentes en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en Estados Unidos (Yamaguchi et al., 2018). Al presentarse, los costos para el paciente aumentan en un promedio que supera los 5 millones de colones, en relación con los gastos propios de los hemocomponentes y el aumento en la estancia en la unidad de cuidados intensivos y duración total de la hospitalización. El promedio de hospitalización aumenta de 6,2 a 11 días y la estancia en UCI pasó de 2,1 a 4,9 días (Stokes et al., 2011).

### **Impacto en la Morbimortalidad al Desarrollarse la Coagulopatía**

El sangrado excesivo durante el posquirúrgico es una complicación grave, estudios que investigan la mortalidad resaltan la importancia de una adecuada monitorización e instauración del tratamiento oportuno en el manejo de la coagulopatía como arista fundamental para disminuir significativamente las complicaciones y la mortalidad. La tasa de reintervención en cirugía cardíaca reportada en la literatura ronda entre el 2% al 5% (Pei et al., 2022).

Se han identificado claros factores que favorecen su aparición como: la administración prequirúrgica de plasma fresco congelado, cantidad de GRE administrados en el posoperatorio y la cantidad de sangrado en las sondas de tórax (De la Porte, 2012; Raphael et al., 2019).

El impacto de esta complicación ha sido objeto de estudios clínicos como el publicado en el 2021 por Brown y colaboradores, donde se demostró que la reintervención quirúrgica aumenta la mortalidad a largo plazo y ocurre hasta en el

2,7%. No realizar la intervención quirúrgica de forma oportuna, definida como una reexploración tardía (>12 horas) y el uso excesivo de terapia transfusional, también han demostrado un aumento en la mortalidad temprana, evidenciando el delicado balance en la toma de decisiones correctas en el momento apropiado (Brown et al., 2021).

La incidencia de esta complicación se mantiene hasta nuestros días, se describe una relación cercana a 1:1 con respecto a la etiología de la hemorragia, entre causas quirúrgicas y sangrado difuso (conocido en nuestro medio como sangrado en capas), este último atribuible al desarrollo de coagulopatía (Bollinger & Tanaka, 2017).

En un metaanálisis que analizó las causas de sangrado posterior a cirugía cardíaca demostró, nuevamente que la reintervención quirúrgica aumenta la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a 30 días. Se determinó que el sangrado quirúrgico es responsable del 65% de los casos, principalmente a nivel cardíaco y esternal. Otro hallazgo interesante es que la reintervención por sangrado quirúrgico aumenta en menor medida la mortalidad temprana que cuando se compara con la reintervención causada por sangrado difuso o microvascular, causada por coagulopatía. Demostrando la importancia del manejo expedito y adecuado de esta complicación por parte del anestesiólogo (Biancari et al., 2018).

Se ha evidenciado que la reintervención quirúrgica aumenta de forma estadísticamente significativa la morbimortalidad a corto plazo y también la mortalidad a largo plazo. El incremento en la morbilidad a corto plazo se relaciona con mayor tiempo en ventilación mecánica, aumento en la necesidad de diálisis aguda por lesión renal aguda, mayor cantidad de hemocomponentes alogénicos y mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (Pei et al., 2022).

Como un efecto de bola de nieve, al desarrollarse la coagulopatía, se requiere una mayor administración de hemocomponentes, medida claramente establecida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones cardíacas, renales, respiratorias, neurológica e infecciosas y aumento en la mortalidad. Tiene una relación dosis dependiente con la aparición de peores resultados, entendiéndose, a mayor cantidad indicada para el paciente, mayor

incidencia de eventos adversos y mayor posibilidad de fallecer en su evolución posquirúrgica. Su impacto no se limita al posquirúrgico inmediato, el riesgo de mortalidad a 6 meses, 12 meses y 5 años aumenta significativamente en forma dosis dependiente (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, 2020).

## DISCUSIÓN

Los pacientes con cardiopatía terminal que son candidatos a una cirugía de trasplante cardíaco presentan un amplio espectro de factores de riesgo para el desarrollo de coagulopatía, esto debe ser identificado, analizado y de acuerdo con su naturaleza, corregido. En anestesia la valoración prequirúrgica es una herramienta imprescindible para evitar retrasos en el manejo de esta complicación. Existen factores de riesgo identificables y claros, como la trombocitopenia, la anemia y el uso de fármacos antiagregantes o anticoagulantes, sumado a factores derivados de la entrevista clínicas que puedan señalar la posibilidad de coagulopatía congénita. Es de común acuerdo dentro de la bibliografía internacional que uno de las principales estrategias para un manejo apropiado es la clara identificación del riesgo y la sospecha clínica.

Se han definido laboratorios de rutina que deben solicitarse previo a la intervención como lo son un examen hematológico básico que muestre los valores de hemoglobina y de conteo plaquetario, además de identificación de grupo, de Rh y análisis de coagulación con INR, TTPa y fibrinógeno.

Cuando la sospecha clínica es elevada y existe tiempo para esperar resultados de laboratorio usuales se pueden solicitar estos análisis hasta 30 min antes de separarse de la circulación extracorpórea; sin embargo, cuando la coagulopatía ocurre de manera grave, la identificación y corrección de la coagulopatía debe ser dirigida y expedita, el desarrollo de pruebas para evaluar el estado de coagulación en tiempo real al lado del paciente, particularmente los estudios viscoelásticos, han sido la solución ante la demora asociada a los resultados de las pruebas de coagulación estándar. Su implementación permite una respuesta hemostática en tiempo real. Conocer la interpretación para orientar la terapéutica es esencial en el manejo de la coagulopatía en el paciente sometido a cirugía de trasplante cardíaco.

El manejo de la coagulopatía resulta extremadamente retador, potenciado por la complejidad y riesgo durante la cirugía de trasplante cardíaco de alterar significativamente la hemostasia, durante el curso perioperatorio se sugiere la

administración de una dosis de bolo e infusión de antifibrinolíticos, uso de técnicas de preservación hemáticas y supervisión estricta de la evolución.

El uso de hemocomponentes es un pilar fundamental en el manejo del sangrado y de la coagulopatía, hasta la fecha es irremplazable cuando se requiere elementos formes de la sangre como lo son los glóbulos rojos y las plaquetas; sin embargo, el uso de hemocomponentes tiene ciertas consideraciones que deben ser tomadas en consideración. Estos factores son la compatibilidad ABO y de Rh, además de la carga en la volemia que estos pueden ocasionar, incluso se describe la aparición de falla del ventrículo derecho, congestión y lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión.

En los paciente sometidos a cirugía de trasplante cardiaco el riesgo de inmunomodulación y alosensibilización, podrían causar un aumento de reacciones transfusionales agudas o tardías, mayor riesgo de procesos infecciosos a nivel pulmonar y de sitio quirúrgico e incluso mayor riesgo de rechazo del órgano donado.

Los hemoderivados como el concentrado del complejo protrombínico y el factor VIIa recombinante se han desarrollado como opciones de tratamiento que, administrados de manera adecuada, evitan los riesgos asociados a incompatibilidad y sobrecarga en la volemia. Los estudios en cirugía cardiaca han llegado a la conclusión de preferir la administración de CCP de 4 factores cuando se requiere corrección de coagulopatía causada por deficiencia o disfunción en los factores de la coagulación. La utilización del PFC se recomienda cuando no hay disponibilidad de CCP, además la utilización del rFVIIa, no debe tampoco considerarse como primera opción y debe reservarse únicamente a condiciones clínicas determinadas.

El manejo adecuado de esta complicación es fundamental para evitar el 35% de las reaperturas esternales que son por coagulopatía, debido a su asociación con mayor porcentaje de morbimortalidad a corto plazo y mortalidad a largo plazo.

## CONCLUSIONES

1. Según lo analizado la coagulopatía en trasplante cardiaco carece de criterios claros para definir su aparición, razón por la cual se beneficiaría de circunscribirse en un marco diagnóstico claro para evitar la heterogeneidad en su reporte.

2. Al ser una entidad fisiopatológica de diagnóstico complejo existe una limitante en sus datos epidemiológicos, subestimando la incidencia de su aparición.

3. La valoración prequirúrgica del paciente por parte del personal capacitado en anestesia cardiaca debe realizarse en un marco de temporalidad que permita la corrección de los factores modificables y no en el prequirúrgico inmediato, ya que esto favorece la aparición de eventos adversos que pueden ser evitados.

4. Es claro que el sangrado y la coagulopatía son condiciones que no son fisiopatológicamente iguales, pero su aparición puede ser parte de un mismo flujo de eventos, por lo que tanto la hemodilución, como la pérdida hemática, se establecen claramente como factores de riesgo para su aparición y el sangrado microvascular es una clara manifestación de coagulopatía.

5. El uso de tecnología al lado del paciente para abordaje del estado de la coagulación es una herramienta indispensable en la actualidad, reduce el tiempo en la toma de decisiones y favorece una terapia dirigida. La duración de las pruebas comunes que pueden llevar hasta 90 min y muchas veces no logra identificar la alteración. La evidencia actual indica que el manejo de la coagulopatía durante el trasplante cardiaco puede abordarse con base en el algoritmo A5 de ROTEM.

6. La coagulopatía tiene un impacto tanto a nivel de costos hospitalarios, producto de su manejo inicial como la monitorización y seguimiento, además se ha reportado que a corto y largo plazo también asocia un aumento en la mortalidad.

## **ANEXOS**

### **FLUJOGRAMA PROPUESTO PARA EL MANEJO ANESTÉSICO DE LA COAGULOPATÍA EN LA CIRUGÍA DE TRASPLANTE CARDIACO**

(Mostrado en la página siguiente)

## Valoración del riesgo de coagulopatía pretrasplante.

Coagulopatía congénita o adquirida	Daño a órgano blanco (MELD XI)	Uso de antiagregantes y anticoagulantes	Reintervención esternal	Asistencia circulatoria mecánica	Pruebas estándar de coagulación
------------------------------------	--------------------------------	---	-------------------------	----------------------------------	---------------------------------

## Medidas para disminuir el riesgo de coagulopatía

Bolo y mantenimiento de antifibrinolíticos	Estrategias de perfusión extracorpórea (Cebado autólogo retrógrado/ Ultrafiltración)	Aspiración de sangre y reinfusión autóloga
--	--	--

## Valoración del riesgo perioperatorio/posquirúrgico.

### Alto riesgo: enviar análisis 30 min antes de salir de CEC

Hb / Conteo plaquetario	Nivel de fibrinógeno / INR
-------------------------	----------------------------

## Desarrollo de sangrado y coagulopatía

### Evaluar y optimizar:

T >36°C	pH >7,2	iCa >1.0 mmol/L	Hb >7,5 g/dL	ROTEM
---------	---------	-----------------	--------------	-------

### Solicitar

Hemograma	Fibrinógeno	INR	ACT	ROTEM
-----------	-------------	-----	-----	-------

### Resultado de Análisis

#### Normales

Reintervención quirúrgica

#### Anormales

### Correcciones hemostáticas guiadas

Guía por pruebas viscoelásticas

Seguir algoritmo Cardiovascular ROTEM A5. Mostrado en Figura 5

Guía por pruebas de laboratorio estándar

Hb < 7,5 g/dl  
GRE

Plaquetas < 50 000/μL  
Concentrado de plaquetas

INR > 1,5:  
CPP 4 F 25 UI/kg o PFC 15 ml/kg

Fibrinógeno < 150 mg/dL:  
Concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado

ACT > basal: valorar nivel de heparina (anti Xa)  
determinar dosis de protamina.

Considerar desmopresina (DDVAP) 0.3 μg/kg

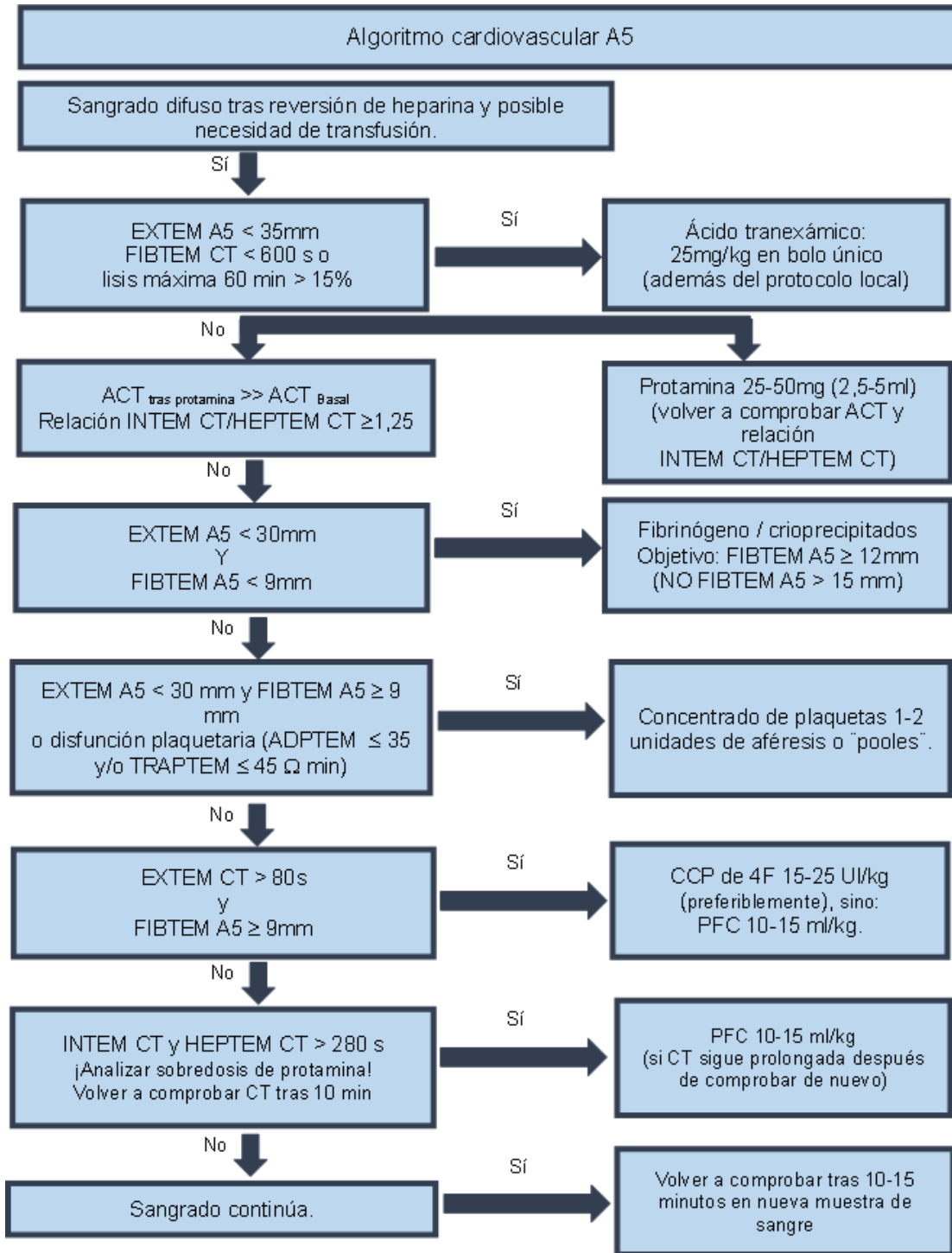
Nefropatía

Sospecha de disfunción plaquetaria

EvW o uso de dispositivos de asistencia circulatoria

Si sangrado no quirúrgico persiste considere:

rFVIIa 20-40 μg/kg



**Figura 4.** Algoritmo ROTEM A5 para cirugía cardíaca.

Nota: Desarrollado con la tecnología ROTEM y basado en evidencia. Requiere un orden lineal y se recomienda una secuencia de medidas. En la primera valoración un máximo de 3 intervenciones, de ser necesario enviar otra muestra. En la segunda

valoración se recomienda un máximo de 2 intervenciones y de ser necesario en la tercera valoración realizar solamente una intervención. A5: amplitud de la firmeza del coágulo a los 5 minutos del CT; ACT: Tiempo de activación activada; CT: Tiempo de coagulación, CCP de 4F: concentrado de complejo protrombínico de 4 factores; PFC: Plasma fresco congelado; UI: unidades internacionales.

Fuente: Adaptado de “*Algoritmos basados en test POC para el manejo de la hemorragia aguda*”, por: Görlinger, K. & Pérez, A. (2019). En *Medicina transfusional perioperatoria* (p 85). Elsevier.

**VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA: RIESGO DE DESARROLLAR  
COAGULOPATÍA EN PACIENTE CANDIDATO A CIRUGÍA DE TRASPLANTE  
CARDIACO.**

Identificación: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Parámetro	Factor de Riesgo	
	Sí ( )	No ( )
<b>Sexo:</b> Femenino	Sí ( )	No ( )
<b>Edad:</b> > 58 años	Sí ( )	No ( )
<b>IMC:</b> ≥ 35 ó < 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Sí ( )	No ( )
<b>Anemia prequirúrgica:</b> Masculino < 13 g/dL Femenino < 12 g/dL	Sí ( )	No ( )
Coagulopatía congénita: <b>Anotar cual (es):</b> _____	Sí ( )	No ( )
Anticoagulación y/o Doble antiagregación plaquetaria <b>Anotar cual (es) y dosis:</b> _____	Sí ( )	No ( )
<b>Trombocitopenia moderada:</b> < 100000/μL	Sí ( )	No ( )
<b>Trombocitopenia grave:</b> < 50000/μl	Sí ( )	No ( )
<b>Hipofibrinogenemia:</b> <2 g/L	Sí ( )	No ( )
<b>MELD XI</b> > 12	Sí ( )	No ( )
<b>Asistencia circulatoria mecánica</b>	<b>Sí ( )</b>	No ( )

## REFERENCIAS

- Abe, S., Yoshihisa, A., Takiguchi, M., Shimizu, T., Nakamura, Y., Yamauchi, H., Iwaya, S., Owada, T., Miyata, M., Sato, T., Suzuki, S., Oikawa, M., Kobayashi, A., Yamaki, T., Sugimoto, K., Kunii, H., Nakazato, K., Suzuki, H., Saitoh, S., & Takeishi, Y. (2014). Liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) scoring system predicts adverse prognosis in heart failure. *PloS one*, *9*(6), e100618. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100618>
- Alexander, J. H., & Smith, P. K. (2016). Coronary-Artery Bypass Grafting. *The New England journal of medicine*, *374*(20), 1954–1964. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1406944>
- Bartoszko, J., & Karkouti, K. (2021). Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, *19*(3), 617–632. <https://doi.org/10.1111/jth.15195>
- Bartoszko, J., Wijeyesundera, D. N., Karkouti, K., Callum, J., Rao, V., Crowther, M., Grocott, H. P., Pinto, R., Scales, D. C., Achen, B., Brar, S., Morrison, D., Wong, D., Bussi eres, J. S., de Waal, T., Harle, C., de M edicis,  ., McAdams, C., Syed, S., Tran, D., Transfusion Avoidance in Cardiac Surgery Study Investigators (2018). Comparison of Two Major Perioperative Bleeding Scores for Cardiac Surgery Trials: Universal Definition of Perioperative Bleeding in Cardiac Surgery and European Coronary Artery Bypass Grafting Bleeding Severity Grade. *Anaesthesiology*, *129*(6), 1092–1100. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002179>
- Bauer, T. M., Tchantchaleishvili, V., & Miller, S. B. (2021). Bernard J. Miller: MD, ScD. (Hon), FACS: Lifelong Surgeon-Scientist and Critical Contributor to the Gibbon Heart-Lung Machine. *ASAIO journal*, *67*(3), 353–361. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001227>
- Bashaw, M. & Triplett, S. (2017). Coagulopathy In and Outside the Intensive Care Unit. *Critical care nursing clinics of North America*, *29*(3), 353–362. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.04.005>

- Bateman, R. M., Sharpe, M. D., Jagger, J. E., Ellis, C. G., Solé-Violán, J., López-Rodríguez, M., Herrera-Ramos, E., Ruíz-Hernández, J., Borderías, L., Horcajada, J., González-Quevedo, N., Rajas, O., Briones, M., Rodríguez de Castro, F., Rodríguez Gallego, C., Esen, F., Orhun, G., Ergin Ozcan, P., Senturk, E., Ugur Yilmaz, C., ... Prandi, E. (2016). 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Critical care (London, England)*, 20(Suppl 2), 94. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>
- Bhat, R., & Cabey, W. (2017). Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders. *Hematology/oncology clinics of North America*, 31(6), 1105–1122. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.011>
- Biancari, F., Kinnunen, E. M., Kiviniemi, T., Tauriainen, T., Anttila, V., Airaksinen, J. K. E., Brascia, D., & Vasques, F. (2018). Meta-analysis of the Sources of Bleeding after Adult Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 32(4), 1618–1624. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.12.024>
- Bolliger, D., & Tanaka, K. A. (2017). Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 43(4), 386–396. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599153>
- Brohi, K., Cohen, M., Ganter, M., Matthay, M., Mackersie, R., Pittet, J. (2007). Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*, 245(5):812–818
- Brown, J., Kilic, A., Aranda-Michel, E., Navid, F., Serna-Gallegos, D., Bianco, V., & Sultan, I. (2021). Long-Term Outcomes of Reoperation for Bleeding After Cardiac Surgery. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 33(3), 764–773. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2020.11.013>
- Bugaev, N., Como, J. J., Golani, G., Freeman, J. J., Sawhney, J. S., Vatsaas, C. J., Yorkgitis, B. K., Kreiner, L. A., Garcia, N. M., Aziz, H. A., Pappas, P. A., Mahoney, E. J., Brown, Z. W., & Kasotakis, G. (2020). Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery

of Trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*, 89(6), 999–1017.  
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002944>

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2020). Manejo hemático del paciente. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC. Disponible en: <http://www.cenetecdifusion.com/CMGPC/GPC-SS-830-20/ER.pdf>

Crespo-Leiro, M. G., Barge-Caballero, E., Marzoa-Rivas, R., & Paniagua-Martin, M. J. (2010). Heart transplantation. *Current opinion in organ transplantation*, 15(5), 633–638. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e32833deb03>

Colaboradores del estudio CRASH-2, Shakur, H., Roberts, I., Bautista, R., Caballero, J., Coats, T., Dewan, Y., El-Sayed, H., Gogichaishvili, T., Gupta, S., Herrera, J., Hunt, B., Iribhogbe, P., Izurieta, M., Khamis, H., Komolafe, E., Marrero, M. A., Mejía-Mantilla, J., Miranda, J., Morales, C., Yutthakasemsunt, S, et al., (2010). Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 376(9734), 23–32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)

Colaboradores del estudio WOMAN (2017). Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 389(10084), 2105–2116. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30638-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30638-4)

De La Porte, V. M., De Meyer, G. R. A., Schepens, T., Verbrugghe, W., Laga, S., Allegaert, M., Mertens, P., Rodrigus, I., & Jorens, P. G. (2022). Reoperation for bleeding after cardiac surgery. *Acta chirurgica Belgica*, 122(5), 312–320. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1847463>

Denis, C. V., Susen, S., & Lenting, P. J. (2021). von Willebrand disease: what does the future hold? *Blood*, 137(17), 2299–2306. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008501>

Desborough, M., Sandu, R., Brunskill, S. J., Doree, C., Trivella, M., Montedori, A., Abraha, I., & Stanworth, S. (2015). Fresh frozen plasma for cardiovascular

- surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(7), CD007614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007614.pub2>
- Despotis, G., Avidan, M., & Eby, C. (2009). Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 7 Suppl 1, 111–117. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03412.x>
- Dias, J. D., Sauaia, A., Achneck, H. E., Hartmann, J., & Moore, E. E. (2019). Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 17(6), 984–994. <https://doi.org/10.1111/jth.14447>
- Dyke, C., Aronson, S., Dietrich, W., Hofmann, A., Karkouti, K., Levi, M., Murphy, G. J., Sellke, F. W., Shore-Lesserson, L., von Heymann, C., & Ranucci, M. (2014). Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 147(5), 1458–1463.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>
- Edwards, S., Allen, S., & Sidebotham, D. (2021). Anaesthesia for heart transplantation. *BJA education*, 21(8), 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2021.02.006>
- Erdoes, G., Faraoni, D., Koster, A., Steiner, M. E., Ghadimi, K., & Levy, J. H. (2023). Perioperative Considerations in Management of the Severely Bleeding Coagulopathic Patient. *Anesthesiology*, 138(5), 535–560. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004520>
- Faraoni, D., & Levy, J. H. (2021). Optimal Tranexamic Acid Dosing Regimen in Cardiac Surgery: What Are the Missing Pieces? *Anesthesiology*, 134(2), 143–146. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003637>
- Fitzgerald, J., Lenihan, M., Callum, J., McCluskey, S. A., Srinivas, C., van Rensburg, A., & Karkouti, K. (2018). Use of prothrombin complex concentrate for management of coagulopathy after cardiac surgery: a propensity score matched comparison to plasma. *British journal of anaesthesia*, 120(5), 928–934. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.017>

- Garg, A., Devereaux, P., Yusuf, S., Cuerden, M., Parikh, C., Coca, S., Walsh, M., Novick, R., Cook, R., Jain, A., Pan, X., Noiseux, N., Vik, K., Stolf, N., Ritchie, A., Favaloro, R., Parvathaneni, S., Whitlock, R., Ou, Y., Lawrence, M., Lamy, A.; & CORONARY Investigators (2014). Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*, *311*(21), 2191–2198. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4952>
- Görlinger, K. & Pérez, A. (2019). Algoritmos basados en test POC para el manejo de la hemorragia aguda. Pitarch, J. L., Macaya, M. B., Soler, M. J. C., Comes, R. F., Luque, A. G., Pinillos, J. L. J., & García, V. M. (Eds.). *Medicina transfusional perioperatoria* (pp 77-88). Elsevier.
- Green, L., Roberts, N., Cooper, J., Field, J., Gill, R., Klein, A., Agarwal, S., Stanworth, S., Johnston, A., Monk, V., & O'Brien, B. (2019). A pragmatic pilot phase II randomized controlled trial of prothrombin complex concentrates (PCC) versus fresh frozen plasma (FFP) in adult patients who are undergoing heart surgery (PROPHECY). *Trials*, *20*(1), 684. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3759-8>
- Hansson, E., & Jeppsson, A. (2016). Platelet inhibition and bleeding complications in cardiac surgery: A review. *Scandinavian cardiovascular journal: SCJ*, *50*(5-6), 349–354. <https://doi.org/10.1080/14017431.2016.1231935>
- Ichikawa, J., Kodaka, M., Nishiyama, K., Hirasaki, Y., Ozaki, M., & 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. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.10.010>
- Innerhofer, P. & Kienast, J. (2010). Principles of perioperative coagulopathy. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, *24*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2009.09.006>
- Karkouti, K., Bartoszko, J., Grewal, D., Bingley, C., Armali, C., Carroll, J., Hucke, H. P., Kron, A., McCluskey, S. A., Rao, V., & Callum, J. (2021). Comparison of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate with Frozen Plasma for Management of Hemorrhage During and After Cardiac Surgery: A

- Randomized Pilot Trial. *JAMA network open*, 4(4), e213936. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3936>
- Kaufman D., Sanvictores T. & Costanza M. (2022) Weibel Palade Bodies. En *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Kortbeek, J. B., Al Turki, S. A., Ali, J., Antoine, J. A., Bouillon, B., Brasel, K., Brennehan, F., Brink, P. R., Brohi, K., Burris, D., Burton, R. A., Chapleau, W., Cioffi, W., Collet e Silva, F.deS., Cooper, A., Cortes, J. A., Eskesen, V., Fildes, J., Gautam, S., Gruen, R. L., et al. (2008). Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *The Journal of trauma*, 64(6), 1638–1650. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181744b03>
- Lázaro, R., Pocovi, S., Cabeza, P., Fernández, J., Mejuto, E., García, S. & Basterrechea, J. (2011). Trasplante cardíaco. *Cirugía cardiovascular*, 18(2), 91-102.
- Leahy, M., Hofmann, A., Towler, S., Trentino, K., Burrows, S., Swain, S., Hamdorf, J., Gallagher, T., Koay, A., Geelhoed, G., & Farmer, S. (2017). Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*, 57(6), 1347–1358. <https://doi.org/10.1111/trf.14006>
- Levi, M., & Sivapalaratnam, S. (2018). Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert review of hematology*, 11(8), 663–672. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1500173>
- Levy, J. H., Koster, A., Quinones, Q. J., Milling, T. J., & Key, N. S. (2018). Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. *Anesthesiology*, 128(3), 657–670. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001997>
- Lopes, C. T., Dos Santos, T. R., Brunori, E. H., Moorhead, S. A., Lopes, J., & Barros, A. L. (2015). Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *Journal of clinical nursing*, 24(21-22), 3046–3062. <https://doi.org/10.1111/jocn.12936>

- Mack, J. M., & Crary, S. E. (2022). How we approach coagulopathy with vascular anomalies. *Pediatric blood & cancer*, *69* Suppl 3, e29353. <https://doi.org/10.1002/pbc.29353>
- Martínez-Calle, N., Marcos-Jubilar, M., Alfonso, A., Hernández, M., Hidalgo, F., Lecumberri, R., & Páramo, J. (2014). Seguridad y eficacia de un concentrado de complejo protrombínico en pacientes con coagulopatía y hemorragia [Safety and efficacy of a prothrombin complex concentrate in patients with coagulopathy and hemorrhage]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, *37*(3), 363–369. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272014000300006>
- McIlroy, D., Murphy, D., Kasza, J., Bhatia, D., & Marasco, S. (2019). Association of postoperative blood pressure and bleeding after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *158*(5), 1370–1379.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.01.063>
- McIlroy, D., Murphy, D., Kasza, J., Bhatia, D., Wutzlhofer, L., & Marasco, S. (2017). Effects of restricting perioperative use of intravenous chloride on kidney injury in patients undergoing cardiac surgery: the LICRA pragmatic controlled clinical trial. *Intensive care medicine*, *43*(6), 795–806. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4772-6>
- Meesters, M., Veerhoek, D., de Lange, F., de Vries, J., de Jong, J., Romijn, J., Kelchtermans, H., Huskens, D., van der Steeg, R., Thomas, P., Burtman, D., van Barneveld, L., Vonk, A., & Boer, C. (2016). Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thrombosis and haemostasis*, *116*(2), 251–261. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0117>
- Meesters, M., & von Heymann, C. (2019). Optimizing perioperative blood and coagulation management during cardiac surgery. *Anesthesiology clinics*, *37*(4), 713-728. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.08.006>
- Miles, L., Burt, C., Arrowsmith, J., McKie, M., Villar, S., Govender, P., Shaylor, R., Tan, Z., De Silva, R., & Falter, F. (2021). Optimal protamine dosing after cardiopulmonary bypass: The PRODOSE adaptive randomised controlled

- trial. *PLoS medicine*, 18(6), e1003658. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003658>
- Moore, E. E., Moore, H. B., Kornblith, L. Z., Neal, M. D., Hoffman, M., Mutch, N. J., Schöchl, H., Hunt, B. J., & Sauaia, A. (2021). Trauma-induced coagulopathy. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
- Mujib, M., Khanna, N., Mazumder, N. K., Aronow, W. S., Kolte, D., Khera, S., Palaniswamy, C., Jain, D., Lanier, G. M., Sule, S., Ahmed, A., Levy, W. C., Prabhu, S. D., Cooper, H. A., Panza, J. A., Gass, A. L., & Fonarow, G. C. (2015). Pretransplant coagulopathy and in-hospital outcomes among heart transplant recipients: a propensity-matched nationwide inpatient sample study. *Clinical cardiology*, 38(5), 300–308. <https://doi.org/10.1002/clc.22391>
- Myles, P. S., Smith, J. A., Kasza, J., Silbert, B., Jayarajah, M., Painter, T., Cooper, D. J., Marasco, S., McNeil, J., Bussi eres, J. S., McGuinness, S., Byrne, K., Chan, M. T. V., Landoni, G., Wallace, S., Forbes, A., & ATACAS investigators and the ANZCA Clinical Trials Network (2019). Tranexamic acid in coronary artery surgery: One-year results of the Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 157(2), 644–652.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.09.113>
- Newcomb, A. E., Dignan, R., McElduff, P., Pearse, E. J., & Bannon, P. (2020). Bleeding After Cardiac Surgery Is Associated with an Increase in the Total Cost of the Hospital Stay. *The Annals of thoracic surgery*, 109(4), 1069–1078. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.11.019>
- Nguyen, L., & Banks, D. A. (2017). Anesthetic management of the patient undergoing heart transplantation. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 31(2), 189–200. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.006>
- Nilsson, I. M., Andersson, L., & Bj orkman, S. E. (1966). Epsilon-aminocaproic acid (E-ACA) as a therapeutic agent based on 5 year's clinical experience. *Acta medica Scandinavica. Supplementum*, 448, 1–46.

- OMS (2020). Las 10 principales causas de defunción. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Consultado el 15/02/2023.
- Ortmann, E., Besser, M. W., Sharples, L. D., Gerrard, C., Berman, M., Jenkins, D. P., & Klein, A. A. (2015). An exploratory cohort study comparing prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia*, *121*(1), 26–33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000689>
- Pei, L., Sun, C., H., Zhang, Y., & Shi, J. (2022). Efficacy of prothrombin complex concentrate (PCC) versus fresh frozen plasma (FFP) in reducing perioperative blood loss in cardiac surgery: study protocol for a non-inferiority, randomized controlled trial. *BMJ open*, *12*(2), e051072. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051072>.
- Percy, C., Hartmann, R., Jones, R., Balachandran, S., Mehta, D., Dockal, M., Scheiflinger, F., O'Donnell, V., Hall, J., & Collins, P. (2015). Correcting thrombin generation ex vivo using different haemostatic agents following cardiac surgery requiring the use of cardiopulmonary bypass. *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis*, *26*(4), 357–367. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000243>
- Ramakrishna, H., Rehfeldt, K. H., & Pajaro, O. E. (2015). Anesthetic pharmacology and perioperative considerations for heart transplantation. *Current clinical pharmacology*, *10*(1), 3–21. <https://doi.org/10.2174/1574884709666140212104958>
- Ramsingh, D., Harvey, R., Runyon, A., & Benggon, M. (2017). Anesthesia for Heart Transplantation. *Anesthesiology clinics*, *35*(3), 453–471. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.05.002>
- Raphael, J., Mazer, C. D., Subramani, S., Schroeder, A., Abdalla, M., Ferreira, R., Roman, P. E., Patel, N., Welsby, I., Greilich, P. E., Harvey, R., Ranucci, M., Heller, L. B., Boer, C., Wilkey, A., Hill, S. E., Nuttall, G. A., Palvadi, R. R., Patel, P. A., Wilkey, B., ... Lau, W. T. (2019). Society of Cardiovascular

- Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *Anesthesia and analgesia*, 129(5), 1209–1221. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004355>
- Rodés-Cabau, J. & Mongrain, R. (2006). Papel de la tensión de cizallamiento en la enfermedad aterosclerótica y la reestenosis tras implantación de stent coronario. *Revista española de cardiología*, 59(1), 1-4.
- Santibáñez, F. (2001). Christiaan Neethling Barnard. Pionero del trasplante cardiaco. *Archivos de cardiología de México*, 71(4), 263-265.
- Saeed, D., Feldman, D., Banayosy, A. E., Birks, E., Blume, E., Cowger, J., Hayward, C., Jorde, U., Kremer, J., MacGowan, G., Maltais, S., Maybaum, S., Mehra, M., Shah, K. B., Mohacsi, P., Schweiger, M., Schroeder, S. E., Shah, P., Slepian, M., Tops, L. F., ... D'Alessandro, D. (2023). The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10- Year Update. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 42(7), e1–e222. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.12.004>
- Sánchez, C., Jorge, U., & González, J. (2017). Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients with Advanced Heart Failure. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 70(5), 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.036>
- Santana, J. & Brovman, E. (2022). Prothrombin complex concentrates in cardiac surgery: where are we? *Current opinion in anaesthesiology*, 35(1), 36–41. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001074>.
- Sharan, S., Kapoor, P. M., Choudhury, M., Devagourou, V., Choudhury, U. K., & Ravi, V. (2021). Role of platelet function test in predicting postoperative bleeding risk after coronary artery bypass grafting: a prospective observational study. *J Card Crit Care*, 5(2), 88-96. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728978>

- Shi, J., Zhou, C., Pan, W., Sun, H., Liu, S., Feng, W., Wang, W., Cheng, Z., Wang, Y., Zheng, Z., & OPTIMAL Study Group (2022). Effect of High- vs Low-Dose Tranexamic Acid Infusion on Need for Red Blood Cell Transfusion and Adverse Events in Patients Undergoing Cardiac Surgery: The OPTIMAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *328*(4), 336–347. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10725>
- Smith, M. M., Schroeder, D. R., Nelson, J. A., Mauermann, W. J., Welsby, I. J., Pochettino, A., Montonye, B. L., Assawakawintip, C., & Nuttall, G. A. (2022). Prothrombin Complex Concentrate vs Plasma for Post-Cardiopulmonary Bypass Coagulopathy and Bleeding: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery*, *157*(9), 757–764. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.2235>
- Stokes, M. E., Ye, X., Shah, M., Mercaldi, K., Reynolds, M. W., Rupnow, M. F., & Hammond, J. (2011). Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC health services research*, *11*, 135. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-135>.
- Tarakji, K. G., Sabik, J. F., 3rd, Bhudia, S. K., Batizy, L. H., & Blackstone, E. H. (2011). Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA*, *305*(4), 381–390. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.37>
- Theusinger, O., Wanner, G., Emmert, M., Billeter, A., Eismon, J., Seifert, B., Simmen, H., Spahn, D., & Baulig, W. (2011). Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesthesia and analgesia*, *113*(5), 1003–1012. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822e183f>
- Triulzi, D., Gottschall, J., Murphy, E., Wu, Y., Ness, P., Kor, D., Roubinian, N., Fleischmann, D., Chowdhury, D., Brambilla, D., & NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III) (2015). A multicenter study of plasma use in the United States. *Transfusion*, *55*(6), 1313–1312. <https://doi.org/10.1111/trf.12970>
- Velleca, A., Shullo, M. A., Dhital, K., Azeka, E., Colvin, M., DePasquale, E., Farrero, M., García-Guereta, L., Jamero, G., Khush, K., Lavee, J., Pouch, S., Patel,

- J., Michaud, C. J., Shullo, M. A., Schubert, S., Angelini, A., Carlos, L., Mirabet, S., Patel, J., ... Reinhardt, Z. (2023). The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 42(5), e1–e141. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.10.015>
- Wallner, B., Schenk, B., Hermann, M., Paal, P., Falk, M., Strapazzon, G., Martini, W., Brugger, H. & Fries, D. (2020). Hypothermia-associated coagulopathy: a comparison of viscoelastic monitoring, platelet function, and real time live confocal microscopy at low blood temperatures, an in vitro experimental study. *Frontiers in physiology*, 11, 843. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00843>
- Wang, L., Shao, J., Fan, E., Jia, M., Wang, H., & Hou, X. (2021). Disseminated Intravascular Coagulation Score Is Related to Short-term Mortality in Patients Undergoing Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Cardiac Surgery. *ASAIO journal*, 67(8), 891–898. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001333>.
- Wells, M., Raja, M., & Rahman, S. (2022). Point-of-care viscoelastic testing. *BJA education*, 22(11), 416–423. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2022.07.003>
- Wernly, B., Lichtenauer, M., Franz, M., Kabisch, B., Muessig, J., Masyuk, M., Hoppe, U. C., Kelm, M., & Jung, C. (2017). Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PloS one*, 12(2), e0170987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170987>.
- Whiting, P., Al, M., Westwood, M., Ramos, I. C., Ryder, S., Armstrong, N., Misso, K., Ross, J., Severens, J., & 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). <https://doi.org/10.3310/hta19580>
- Wolberg, A., Meng, Z., Monroe, D., & Hoffman, M. (2004). A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet

- function. *The Journal of trauma*, 56(6), 1221–1228. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000064328.97941.fc>
- Wu, Q., Gao, W., Zhou, J., He, G., Ye, J., Fang, F., Luo, J., Wang, M., Xu, H., & Wang, W. (2019). Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Microvascular research*, 124, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.02.004>
- Yamaguchi, T., Kitajima, Y., Miyauchi, Y., Izawa, K., Tanaka, M., Hirata, M., Sadatsuki, Y., & Ogawa, Y. (2018). Assessment of bleeding in patients with disseminated intravascular coagulation after receiving surgery and recombinant human soluble thrombomodulin: A cohort study using a database. *PloS one*, 13(10), e0205146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205146>
- Yan, Y., Xu, L., Vogler, E., & Siedlecki, C. (2018). Contact activation by the intrinsic pathway of blood plasma coagulation. Siedlecki, C. (Ed.) *Hemocompatibility of Biomaterials for Clinical Applications: Blood-Biomaterials Interactions*. (pp. 3–28). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100497-5.00001-X>
- Zaidi, A., & Green, L. (2022). Physiology of haemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 23(2), 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.10.023>
- Zalaquett, R. (2017). 50 años de trasplante de corazón. La operación que enmudeció al mundo y cambió para siempre el concepto de muerte. *Revista chilena de cardiología*, 36(3), 275-282. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602017000300275>
- Zufferey, P. J., Lanoiselée, J., Graouch, B., Vieille, B., Delavenne, X., & Ollier, E. (2021). Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 134(2), 165–178. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003633>