



Prof. Alejandro Damián Rizzi

Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Trastornos hematológicos en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: Tromboelastograma como estrategia transfusional

Hematological disorders in cardiac surgery with extracorporeal circulation: thromboelastogram as a transfusion strategy

RESUMEN

En cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, el sangrado es una de las complicaciones más graves y frecuentes, determina un alto consumo de hemoderivados. Actualmente se ha logrado un consenso, en el cual, el uso de hemoderivados siempre que sea posible debe reducirse y evitarse, ya que se ha asociado con efectos adversos graves como lesión pulmonar aguda, aumento de la incidencia de infecciones intrahospitalarias, sobrecarga circulatoria, insuficiencia renal, además de prolongar la permanencia de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos, aumentando así la morbimortalidad. El test de tromboelastometría rotacional ROTEM es una técnica de monitorización que analiza el proceso hemostático en su conjunto evaluando las características cinéticas y viscoelásticas del coágulo, de forma rápida y precisa, siendo su aplicación muy útil y sugestiva en estos escenarios clínicos. Se convierte así en una herramienta útil en el manejo del sangrado, ayudando a esclarecer las diferentes causas de la coagulopatía, enfocando un tratamiento eficaz y efectivo, disminuyendo de manera importante, el margen de complicaciones y por ende favoreciendo la recuperación mediata de los pacientes.

Palabras clave: cirugía cardíaca, circulación extracorpórea, transfusión sanguínea, tromboelastometría, coagulación, hemostasia.

CIRUGÍA CARDÍACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

En 1953 el Dr. Gibbon realizó con éxito, la primera cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), tras más de 20 años de intenso y persistente trabajo de investigación, logró desarrollar en 1952, una máquina de corazón-pulmón, que permitía realizar una derivación total del flujo sanguíneo cardiopulmonar pudiéndose con ello trabajar con el corazón quieto y en un campo exangüe.

SUMMARY

In cardiac surgery with extracorporeal circulation, bleeding is one of the most serious and frequent complications, it determines a high consumption of blood products. A consensus has now been reached, in which the use of blood products whenever possible should be reduced and avoided, since it has been associated with serious adverse effects such as acute lung injury, increased incidence of nosocomial infections, circulatory overload, renal, in addition to prolonging the permanence of patients in the intensive care unit, thus increasing morbidity and mortality. The rotational thromboelastometry test ROTEM is a monitoring technique that analyzes the haemostatic process as a whole, evaluating the kinetic and viscoelastic characteristics of the clot, quickly and accurately, its application being very useful and suggestive in these clinical scenarios. It thus becomes a useful tool in the management of bleeding, helping to clarify the different causes of coagulopathy, focusing on an effective and effective treatment, significantly reducing the margin of complications and therefore promoting the recovery of patients.

Key words: cardiac surgery, extracorporeal circulation, blood transfusion, thromboelastometry, coagulation, hemostasis.

Así, un año después, cerró con éxito una comunicación interauricular a una joven de 18 años, utilizando su máquina de circulación extracorpórea, la cual asumió durante 26 minutos la función del corazón y el pulmón de la joven. Hubo dos factores que permitieron a Gibbon efectuar la primera intervención de corazón abierto con circulación extracorpórea:

el primero, fue que en 1936 Charles Best logró sintetizar la heparina en una cantidad suficiente para uso clínico (la heparina fue aislada por primera vez por John R. MacLean, estudiante de medicina en 1916) y que hizo posible el desarrollo de la CEC; el segundo, fue en 1946 cuando conoce a Thomas Watson, presidente de la compañía IBM, a quién convenció para darle apoyo tecnológico y financiero a su proyecto.^{4,45}

En 1962, P.M. Galletti y G. A. Brecher, postularon que el objetivo de la CEC era “suministrar la cantidad correcta de sangre adecuadamente oxigenada a todo el organismo, sin aparición de fenómenos fisiológicos adversos”. Sin embargo, con el tiempo se comprobó que algunas complicaciones postoperatorias eran debidas a efectos adversos de la propia CEC, que afecta prácticamente a todos los sistemas del organismo.⁵⁻⁷

OBJETIVOS

Objetivo General

-Describir los efectos hematológicos de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, y el empleo del test tromboelastometría rotacional ROTEM como estrategia transfusional.

Objetivos Específicos

- Exponer brevemente los progresos en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.
- Identificar los cambios hematológicos ocurridos en la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.
- Señalar los distintos tipos de terapias transfusionales y sus efectos adversos.
- Describir el test de tromboelastograma rotacional ROTEM, como estrategia transfusional y su impacto en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.
- Evaluar las posibles estrategias y acciones necesarias para prevenir y/o disminuir las complicaciones derivadas del empleo de circulación extracorpórea.

ETIOLOGÍA DE LA COAGULOPATÍA INDUCIDA POR LA CEC

A pesar de los grandes avances tecnológicos que se han producido desde el inicio del uso de la CEC y del mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la misma, ésta sigue siendo una causa de importantes alteraciones orgánicas.

ALTERACIONES DEL SISTEMA HEMOSTÁTICO

Los efectos producidos por la CEC en el sistema hematológico se deben a varios mecanismos

Hemodilución

El cebado del circuito extracorpóreo, provoca una disminución de las proteínas plasmáticas entre las que se encuentran factores de la coagulación.¹⁸ Chandler W.L. estudió cuantitativamente los efectos de la hemodilución durante el bypass cardiopulmonar, observando que durante la circulación extracorpórea, la hemodilución produjo un descenso del 35% +/- 7% en la concentración de los factores de coagulación y proteínas fibrinolíticas.¹⁶ Una hemodilución con altos volúmenes, aunque haya sido empleada con éxito, puede afectar el transporte de oxígeno al reducir el hematocrito más allá del 25%, pues se aumenta el riesgo de sobrecarga circulatoria por el reemplazo de altos volúmenes, inestabilidad hemodinámica, coagulopatía dilucional y edema pulmonar iatrogénico. La disminución de la viscosidad y de la presión oncótica por dilución favorece el paso de líquidos al espacio intersticial propiciando la formación de edemas. Todos los sustitutos del plasma, soluciones cristaloides y/o coloides producen hipocoagulabilidad por dilución de factores de coagulación. La hemodilución es la causa principal de la caída de la coagulación y de las proteínas fibrinolíticas durante el bypass la derivación cardiopulmonar de rutina, seguida de la pérdida de sangre, en la mayoría de los pacientes.

Anticoagulación

La antitrombina (ATIII) es el principal inhibidor de la trombina; glucoproteína de síntesis hepática que circula en el plasma en estado no reactivo, necesitando la presencia de heparina de la pared vascular para manifestar su acción anticoagulante.

La ATIII elimina cualquier proteasa residual e inhibe los factores Xa, IXa, XIa, XIIa y calicreína. Sin embargo cuando la trombina está unida al factor 4 plaquetario en el coágulo, esta protege la trombina de su activación. La trombina activa las proteínas C y S. La proteína C es una proteína endógena con propiedades anticoagulantes, antiinflamatorias y profibrinolíticas. Una vez activada disminuye la actividad procoagulante a través de su cofactor la proteína S e inhibe los factores Va y VIIIa.⁴⁵

La heparina, el anticoagulante usado generalmente en CEC, ejerce su acción por medio de la ATIII, acelerando varias miles de veces la velocidad de reacción de la AT con los factores de coagulación, varios estudios revelan que su utilización provoca alteraciones en la función y recuento plaquetarios.¹²

Al presente se está considerando la determinación de los niveles de ATIII y su posible relación con la resistencia a la heparina.

Cuando se demuestra un déficit de ATIII, la administración de la misma permite preservar mejor el sistema hemostático durante la CEC al disminuir la activación plaquetaria, la formación de trombina y fibrinólisis. El sulfato de protamina como antídoto a la heparina, como tal puede desencadenar la liberación de histamina y producir con frecuencia reacciones hemodinámicas adversas, con activación del sistema de complemento, con liberación de otras sustancias vasoactivas como el tromboxano A, la quelación de Ca^{+} y otros efectos adversos atribuidos al complejo Heparina-Protamina.^{12,45}

Hipotermia

La hipotermia a la que se somete a los pacientes intervenidos mediante CEC retarda las reacciones enzimáticas (como regla general, cada 10 °C de disminución de la temperatura, la actividad enzimática se reduce aproximadamente un 50%), lo que provoca una disminución de la adhesión y agregación plaquetaria.¹⁷ Se asocia con un mayor riesgo de sangrado y es un factor importante que contribuye a la morbilidad. Facilita la desregulación de la función enzimática, la reducción de la actividad plaquetaria y/o alteración fibrinolítica. El deterioro de la coagulación en la hipotermia se asocia con una tasa reducida de formación de coágulos, aumento de la debilidad de la resistencia del coágulo y alteraciones de la fibrinólisis.⁷⁹

Activación sistémica de las células endoteliales

El endotelio juega un papel activo en el mantenimiento del tono vascular y regulación del flujo sanguíneo. En condiciones normales, las células endoteliales son una superficie relativamente inerte que tienen múltiples funciones, destacando las metabólicas (sobre todo, en el metabolismo lipídico), de síntesis, de barrera de intercambio, hemostática (mantiene el equilibrio entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes), de defensa inmunológica y las reguladoras del tono vascular.^{13,14}

La CEC provoca una activación de las células endoteliales con la consecuente alteración de algunas de sus funciones como la de barrera de intercambio:

- Salida de proteínas, solutos y leucocitos aumentando la permeabilidad capilar.

- Aparición de un estado procoagulante, debido a varios factores: exposición de colágeno y factor tisular, supresión endotelial de trombomodulina, exocitosis de cuerpos de Weibel-Palade que contienen factor Von Willebrand, disminución de los niveles de óxido nítrico y supresión del sistema fibrinolítico por parte de los fagocitos mononucleares.

- Activación de leucocitos y plaquetas que provocan liberación de proteasas y radicales libres.

- Generación de citoquinas.

- Alteración del tono vasomotor.¹¹

Alteración de la estructura y función de los elementos sanguíneos y el plasma. La exposición de la sangre a las superficies del circuito extracorpóreo, produce activación de diversos mecanismos que alteran la estructura y función de los elementos formes sanguíneos (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) y del plasma,¹⁰ iniciándose la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con activación de numerosas cascadas, incluyendo los sistemas de complemento, calicreína y coagulación.⁸

Activación de la coagulación

Durante la CEC, existe una reducción de los factores de coagulación II, V, VII, IX, X y XIII, fibrinógeno y plasminógeno, predecible debido principalmente a la hemodilución; por lo general todos los factores de la coagulación, con excepción del fibrinógeno se normalizan dentro de las primeras 12 horas posteriores a la circulación extracorpórea.^{9,18}

Después de la anticoagulación con heparina, los factores de coagulación permanecen activados por el circuito extracorpóreo, incluso existe producción de trombina, el sistema de activación por contacto es generalmente atribuido a la interacción del factor XII, la conversión de precalicreína a calicreína y de quinínogeno de alto peso molecular a bradicinina mediados por la proteasa de serina. La calicreína y bradicinina amplifican los sistemas de coagulación y de inflamación. La calicreína es un activador de los neutrófilos y la bradicinina es un potente péptido vasoactivo que tiene actividad de inhibición plaquetaria. La vía extrínseca también se activa durante CEC, iniciándose con la exposición del factor tisular liberado por el trauma quirúrgico del endotelio, esta produce coagulopatía por consumo, formando trombina como factor protector del complejo heparina-antitrombina. La trombina es el mediador de la hemostasia en respuesta a la cirugía y a la CEC. Durante la CEC, la trombina es producida tanto por las vías de coagulación extrínseca como intrínseca y por las plaquetas activadas. La trombina es la enzima clave en la porción trombótica de la reacción de defensa y sólo se suprime parcialmente con heparina.

El uso rutinario de un ahorrador de células y la eventual introducción de inhibidores directos de la trombina ofrecen ahora la posibilidad de suprimir completamente la producción

de trombina y la fibrinólisis durante la cirugía cardíaca con CEC.

Fibrinólisis

La fibrinólisis elimina los coágulos al degradar la fibrina en productos de degradación. La plasmina es producida a partir de un precursor inactivo, el plasminogeno, por acción de 2 activadores: activador tisular (t-PA) y activador tipo urocinasa (u-PA). La regulación de los activadores tiene lugar por la acción de inhibidores (PAI) de los que el más relevante es el PAI-1, mientras que la plasmina circulante es rápidamente inhibida por la alfa 2-antiplasmina, lo que evita una fibrinólisis sistémica.⁴⁵

El trauma quirúrgico activa el sistema fibrinolítico, la que no logra llegar a proporciones clínicamente significativas; sin embargo, en algunas ocasiones se produce una fibrinólisis más severa, causada muchas veces por el tiempo de CEC con consecuencias hemostáticas marcadas, como lo es el sangrado capilar debido a la lisis del coágulo y la interferencia con la polimerización de la fibrina recientemente formada.¹⁰ La alteración del sistema fibrinolítico influye en la hemostasia por conversión del plasminógeno en plasmina y subsecuente degradación fibrinolítica de la fibrina y los factores V, VII y IX, además en sinergia con otras enzimas que se incrementan, la elastasa que deriva de los polimorfonucleares y los componentes del sistema del complemento C5a-C3a, todos ellos formados por el sistema intrínseco de la coagulación, aumentan aun mas los riesgos de sangrado.

El sistema fibrinolítico está destinado a la eliminación de fibrina cuando esta ha tenido su función hemostática. En al CEC existen dos mecanismos principales de activación:

1. *Célula endotelial*: a los cinco minutos de inicio de la CEC se produce por aumento de los niveles de activador tisular del plasminogeno a consecuencia de la activación endotelial, se produce un estado profibrinolítico que convierte el plasminogeno absorbido en el coágulo de fibrina en plasmina.⁴⁵

2. *Superficie del circuito*: el circuito de CEC absorbe y activa el factor XII y prekalicreína que participan en la conversión de plasminógeno en plasmina.

Las dos vías van a producir plasmina. Durante la CEC se ha evidenciado una importante activación de la fibrinólisis con aumento de complejos plasmina-Alfa 2-antiplasmina y presencia de fragmentos de degradación de fibrina.

Activación del sistema de complemento

El complemento es un sistema de más de 20 proteínas que aparecen en el plasma y en la superficie de las células, que forma parte del sistema inmune innato. Sus principales funciones biológicas son: histólisis, opsonización, activación de la inflamación, aclaramiento fagocítico de complejos inmunes y promover la respuesta inmune humoral. Estas funciones están mediadas por tres vías generales convergentes que comparten moléculas homólogas con funciones similares:

-Vía clásica: se activa por la formación de complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) y otras sustancias como las proteasas (plasmina, tripsina, calicreína). Los componentes principales de esta vía son los factores del sistema de complemento C1, C2 y C4.

-Vía lectínica: se activa al detectar moléculas de azúcares (manosa) de las superficies bacterianas a través de la proteína lectina. Se activa el componente C4.

-Vía alternativa: se activa por endotoxinas y por el contacto de la sangre con sustancias biocompatibles. Los componentes más importantes son los factores C3 y C5.⁸

La exposición de la sangre a las superficies del circuito extracorpóreo provoca la activación de la cascada de complemento, fundamentalmente por la vía alternativa. La secuencia final de la activación del complemento es común para las tres vías, y en ella intervienen cinco factores de complemento: C5, C6, C7, C8 y C9. Entre otros efectos destaca la liberación de sustancias proinflamatorias que son, en parte, las responsables de la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la CEC. La respuesta inflamatoria sistémica, es el resultado de la activación y de la compleja interrelación entre varios sistemas de proteínas plasmáticas: sistema de contacto, coagulación intrínseca-extrínseca, sistema de complemento y sistema fibrinolítico.

Alteración de la función plaquetaria

La circulación extracorpórea afecta la cantidad y funcionalidad plaquetaria, es el defecto hemostático más comúnmente observado, posterior a la misma, donde la hemodilución influye en la disminución del recuento plaquetaria de hasta 50% de su concentración basal preoperatoria.²¹

La disfunción plaquetaria tiene relación con el contacto de las plaquetas con las superficies sintéticas del circuito y los sistemas de aspiración; al inicio de la CEC, la cuenta plaquetaria disminuye 20% de su nivel basal en tan sólo dos minutos de contacto con las superficies del oxigenador, encontrándose una disminución de la cuenta plaquetaria hasta del 50% después de transcurrir dos horas de CEC. La derivación cardiopulmonar produce disminuciones selectivas de las glicoproteínas de superficie Ib y IIb/IIIa, así como en la activación plaquetaria con liberación del contenido de sus gránulos ADP, ATP, serotonina, proteínas adhesivas, Ca^{++} , factores de coagulación y factores de crecimiento; estas dos alteraciones tienen el potencial de afectar adversamente la función plaquetaria. Posterior a la CEC las plaquetas disminuyen su capacidad de agregación y adhesión. La activación plaquetaria también activa los receptores glicoproteicos de membrana GPIIb/IIIa, los cuales unen a las plaquetas con el fibrinógeno y otras plaquetas.

Alteración leucocitaria

La CEC produce activación de los neutrófilos y los monocitos. Los leucocitos al activarse liberan sus gránulos, elementos destructivos, como radicales de oxígeno, elastasa y cathepsina G1 que además de activar la inflamación son capaces de degradar la fibrina, produciendo un coagulo inestable.⁴⁵ Los leucocitos presentan mayor activación en las primeras 24 horas post-CEC, aunque se desconoce si esta leucocitosis representa una respuesta inflamatoria exagerada o tiene un papel activo en la diátesis hemorrágica. También segregan interleucinas proinflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa y la IL-1, citoquinas proinflamatorias, promueven la vasodilatación e incremento de la permeabilidad capilar, aumentando la adherencia a la pared de los capilares de los leucocitos colaborando a la salida de los mismos al espacio intersticial.

Alteración de eritrocitaria

El traumatismo en los eritrocitos ocasionado por la CEC (Circuito extracorpóreo, oxigenador, cambios de diámetro de tubos, oclusión del cabezal arterial) es causa fundamental de hemólisis, influido por el tiempo de bomba, la presión elevada de aspiración, la interfase gas-sangre como así también de transfusión de glóbulos rojos. La hemólisis produce liberación de ADP, potente estímulo para la activación plaquetaria, además genera hemoglobina libre y Fe^{++} que en el plasma forman radicales superóxidos estimulando la reacción inflamatoria.⁴⁵ El desarrollo de hemólisis se asocia con la disminución de la resistencia mecánica de los eritrocitos; los radicales libres producen un daño en la membrana del eritrocito, que los debilita frente al trauma mecánico durante la CEC.

TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

El sangrado quirúrgico es una de las complicaciones más graves durante el periodo perioperatorio (intraoperatorio y postoperatorio inmediato) en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, con un alto consumo de hemoderivados, que en la mayoría de las veces se administran de forma empírica.^{24,25}

Terapia transfusional

El empleo de los diferentes componentes sanguíneos en los pacientes deben ser guiados por políticas y pautas transfusionales. Existen varios factores que han de tenerse en cuenta en el momento de indicar una transfusión:

- Es una terapéutica transitoria.
- Ha de ser un tratamiento personalizado.
- Se ha de seleccionar con qué y a qué dosis se va a realizar el tratamiento.

Se deben seguir dos reglas fundamentales:

- 1) Indicar oportunamente el componente necesario.
- 2) La sangre segura es la que no se transfunde.^{47,48}

Concentrado de eritrocitos

Varias causas predisponen la necesidad de transfusión en los pacientes quirúrgicos, entre ellas la más frecuente es la pérdida aguda de sangre. La necesidad de transfusión de este componente varía de un individuo a otro y según las circunstancias clínicas, sólo debe ser considerada cuando la anemia causa inadecuado transporte de oxígeno.

Comúnmente para decidir cuándo es necesario transfundir los médicos utilizan la concentración de hemoglobina, sin embargo la mayoría de las guías clínicas enfatizan en qué la mejor forma de evaluar dicha necesidad consiste en la combinación de datos clínicos del paciente, junto con los del laboratorio obteniendo una indicación más fisiológica para la transfusión.^{48,49} *The British Committee for Standards in Hematology* y *The Australian and New Zealand Committee Society of Blood Transfusion*, proporcionan recomendaciones generales sobre cuáles son los umbrales apropiados de hemoglobina para la transfusión en general, la transfusión no está indicada cuando la concentración de hemoglobina es >10 g/dl, pero sí cuando es $<6-7$ g/dl.⁵⁰ Las guías prácticas de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) plantean que los glóbulos rojos (GR) deben ser administrados cuando la concentración de hemoglobina es <6 g/dl en pacientes

jóvenes o sin enfermedad asociada y que usualmente es innecesaria con cifras >10 g/dl; sin embargo, ninguna de estas guías recomienda un disparador de transfusión específico.^{45,49}

Sangre total

El empleo de sangre total es una práctica transfusional del pasado. Existen varios elementos que no aconsejan su uso: mayor posibilidades de transmisión de enfermedades virales, no suele estar disponible en forma fresca por los complejos y numerosos controles que requiere la sangre; las plaquetas y otros factores de la coagulación son insuficientes en cantidad y calidad. No está indicada como expansor plasmático.

Concentrados de plaquetas

Su empleo es discutido, la decisión depende de la causa de la hemorragia, estado clínico del paciente, número y función de las plaquetas circulantes, tipo de cirugía, extensión de las pérdidas sanguíneas, empleo de medicación antiplaquetaria, entre otros factores.^{48,51,45}

Se emplean en:

- Síndrome hemorrágico en el curso de trombocitopenia.
- Sangrado microvascular difuso en pacientes con coagulación intravascular diseminada o transfusión masiva y recuento plaquetario no disponible o menor de $50 \times 10^9/L$.
- Sangrado microvascular difuso que se presenta con posterioridad a la CEC y recuento plaquetario no disponible o menor de $100 \times 10^9/L$.
- Sangrado microvascular difuso y disfunción plaquetaria con tiempo de sangrado prolongado.

Plasma fresco congelado

En el paciente quirúrgico que sangra, se deben realizar las pruebas de coagulación antes de su administración. Está indicada para:

- Corrección de excesivo sangrado microvascular secundario a deficiencias de factores de la coagulación en pacientes transfundidos masivamente si las pruebas de coagulación no se han obtenido.
- Reversión de la terapia con warfarina.
- Corrección de deficiencia de factores de la coagulación conocidos cuando no se encuentran disponibles concentrados específicos o cuando se requiere la corrección de múltiples factores.
- Resistencia a la heparina (deficiencia de antitrombina III) en pacientes que requieren ser heparinizados.

Está contraindicado como expansor plasmático o para recuperación y/o mantenimiento de la presión oncótica, así como parte integrante de esquemas de reposición con otros componentes sanguíneos, como aporte de inmunoglobulinas o del complemento, para la corrección de hipoproteinemias o para aporte de los factores de la coagulación si se dispone de concentrados específicos.

Crioprecipitados

Su uso disminuyó considerablemente en las últimas décadas debido al riesgo de transmisión de enfermedades virales, a favor de los concentrados comerciales altamente purificados. Se recomienda en hemorragias relacionadas con afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y desfibrinogenemia y deficiencia de factor XIII.^{47,51} Recomendaciones de la ASA, si es posible la concentración de fibrinógeno debe ser obtenida previa a la administración de crioprecipitados; estaría raramente indicado si la concentración de fibrinógeno >150 mg/dl; usualmente indicado:

- Concentración de fibrinógeno $<80-100$ mg/dl en presencia de sangrado microvascular.
- Corrección de sangrado microvascular en pacientes transfundidos masivamente cuando la concentración de fibrinógeno no esté disponible. Si la concentración de fibrinógeno es de $100-150$ mg/dl analizar riesgo de sangrado y tipo de cirugía. Los pacientes con enfermedad de Von Willebrand deben recibir su concentrado específico, si este no está disponible estaría indicado el uso de crioprecipitado.

Efectos adversos de la transfusión

Se ha demostrado que el uso de hemoderivados se asocia con efectos adversos graves como:⁵²

- Lesión pulmonar aguda (TRALI).
- Aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales y sepsis por la inmunomodulación relacionada con la transfusión.
- Reacciones transfusionales (hemolíticas o no).
- Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión.
- Prolonga la estadía de los pacientes en la UCI.
- Alteraciones electrolíticas.
- Toxicidad por citrato.
- Coagulopatía.
- Transmisión de enfermedades.

Por todo lo anterior, la transfusión de hemoderivados de manera incommensurada aumenta de manera directa las complicaciones y conlleva a una mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes.^{23,32,34}

La transfusión masiva (TM) es un tratamiento de última instancia ante un choque hemorrágico, se asocia a complicaciones significativas. La transfusión de sangre en trauma, cirugía y cuidados críticos ha sido identificada como un predictor independiente de fracaso de múltiples órganos, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, aumento de la infección y aumento de la mortalidad en múltiples estudios. Una vez que se ha establecido el control definitivo de la hemorragia, se debe implementar un enfoque restrictivo de la transfusión de sangre para minimizar las complicaciones posteriores. Los glóbulos rojos y las plaquetas compactados se descomponen y sufren cambios químicos durante el almacenamiento (conocido como lesión de almacenamiento) que conducen a una respuesta inflamatoria una vez que los componentes sanguíneos se transfunden a los pacientes.⁸⁰ En este sentido la monitorización de la coagulación en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC es primordial para evitar y prevenir el uso de hemoderivados.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL SANGRADO PERIOPERATORIO

Uno de los problemas de las guías de transfusión es que emplean análisis de coagulación convencionales. El recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina (PT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) o la cuantificación del fibrinógeno, tienen el problema de identificar fallos aislados del proceso completo de coagulación. Con el TP y el TTPA solo se puede analizar el seguimiento de fibrina o respecto del recuento de plaquetas, esto no nos indica si la funcionalidad de las mismas parece o no intacta.⁴⁵ En el ámbito perioperatorio es necesaria la monitorización de la coagulación y la obtención de resultados de forma rápida para no demorar decisiones clínicas. Para dar solución a estos se requiere un estudio dinámico de la coagulación como el que se realiza por medio de tromboelastometría rotacional.

Test tromboelastometría rotacional (ROTEM)

Valora de forma global la coagulación plasmática, la función plaquetaria y el sistema fibrinolítico, es decir, valora la hemostasia primaria y la secundaria hasta la fibrinólisis; mide y refleja gráficamente la cinética de todos los estadios de formación del trombo, así como la estabilidad y firmeza del mismo y la disolución del coágulo.^{19,20} El analizador de la coagulación de sangre total ROTEM se basa en la tromboelastometría rotacional, desarrollada por Hartert en 1948. En el año 2000 la empresa Pentapharm ahora TEM International GmbH (Münich, Alemania) registró la tromboelastometría rotacional con la marca ROTEM.²²

El ROTEM mide de la elasticidad de la sangre mediante el registro gráfico ininterrumpido de la consistencia de un coágulo durante la coagulación y la fibrinólisis posterior; es decir, permite un diagnóstico completo de la hemostasia. La tecnología patentada del ROTEM se basa en una cubeta cilíndrica fija y un eje vertical que oscila continuamente. El eje está apoyado por un rodamiento de esferas de alta precisión y oscila alternativamente a izquierda y derecha en un ángulo de 4,75°. La rotación está impulsada por un motor que se conecta al eje mediante un resorte elástico.

El movimiento del eje es detectado por un sistema CCD óptico situado en el extremo superior del eje. Los datos de la medición son procesados y analizados con un ordenador equipado con un software específico. Si no hay coagulación, el movimiento no se ve impedido por ningún obstáculo. Cuando se inicia la formación de coágulos el movimiento se frena por la adhesión de los mismos a la superficie del pistón y de la cubeta. A medida que aumenta la consistencia del coágulo, se reduce la amplitud de rotación del eje. El resultado es una curva que nos aparece en la pantalla y que se puede imprimir, es el denominado “TEMgrama” o “TEM” (Figura 1).²³

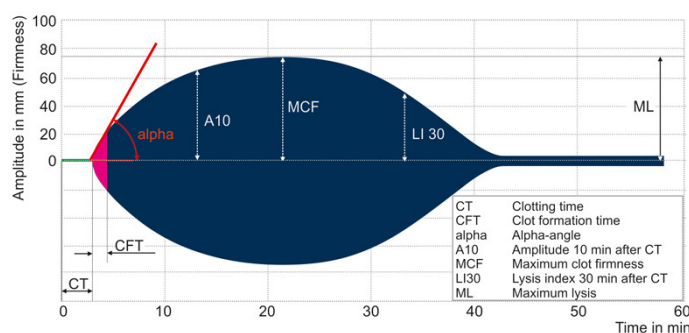


Figura 1: Parámetros ROTEM.²²

La morfología de la curva del “TEMgrama” nos indicará las distintas fases de la hemostasia, desde el inicio del coágulo hasta la fibrinólisis. El análisis de la curva nos permitirá evaluar si existen alteraciones en la hemostasia, mediante una serie de parámetros estándar que son los siguientes:

-Tiempo de coagulación (CT): es el intervalo desde que se inicia la coagulación (comienzo del test) hasta que se alcanza una consistencia del coágulo de 2mm después de la adición del activador de la coagulación (reactivo) y la recalcificación. El CT describe la rapidez con la que se inicia la formación de la fibrina. Es de utilidad para analizar los factores de coagulación implicados

en la formación de trombina, ya sea por la vía extrínseca o la intrínseca (dependiendo del activador seleccionado). Su acortamiento indica una situación de hipercoagulabilidad de cualquier etiología y su alargamiento se produce por déficits de factores de coagulación y por consumo de anticoagulantes (warfarina y heparina).

-Tiempo de formación del coágulo (CFT): se define como el tiempo transcurrido entre una consistencia del coágulo de 2 mm hasta 20 mm (máxima fuerza). El CFT describe la cinética de la formación de un coágulo estable a partir de las plaquetas activadas y la fibrina. Refleja la función de la vía intrínseca, las plaquetas y el fibrinógeno. Se acorta cuando existe un incremento en la función plaquetaria (hipercoagulación) y está alargado cuando existe déficits de factores de coagulación o por consumo de antiagregantes plaquetarios.

-Ángulo alfa: se define como la tangente respecto a la curva de coagulación que pasa a través del punto de 2 mm. Representa la velocidad de formación del coágulo, indicando la calidad del fibrinógeno y de las plaquetas. Su valor normal es de 47-74°. Está aumentado cuando existe hiperagregabilidad plaquetaria y/o hiperfibrinogenemia y se reduce cuando existe una hipofibrinogenemia o en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

-Máxima firmeza del coágulo (MCF): Representa la máxima amplitud que tiene el coágulo, antes de que la lisis de la fibrina disminuya la consistencia del coágulo. Evalúa la interacción entre la fibrina y las plaquetas, especialmente, la función plaquetaria. Está disminuido en presencia de antiagregantes plaquetarios o trombocitopenia severa y aumentado cuando existe una hiperagregabilidad plaquetaria. Su valor normal es de 55-73 mm

-A10: Se define como la amplitud del coágulo a los 10 minutos. Representa la firmeza del coágulo.

-Índice de lisis a los 30 minutos (LI30): Se trata de un porcentaje que indica la proporción del coágulo que ha presentado fibrinólisis en un tiempo determinado (30 minutos) después del TC. Refleja la actividad fibrinolíticas. Su valor normal es del 0% al 8%. Está incrementado cuando existe fibrinólisis.

-Lisis máxima (ML): Es el porcentaje que indica el grado de fibrinólisis producido en relación con la MFC que se ha alcanzado. Se define como el porcentaje de la lisis al detenerse la medición.

Aplicación del ROTEM

Los algoritmos de transfusión guiados por ROTEM se han aplicado con éxito en el tratamiento de pacientes con hemorragia después de una cirugía mayor.

US NORMAL REFERENCE RANGES

ASSAY	CT (sec)	CFT (sec)	α °	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	LI30 (%)	ML (%)
INTEM	122-208	45-110	70-81		51-72	51-72	na	<15
EXTEM	43-82	48-127	65-80		50-70	52-70	na	<15
FIBTEM	na	na	na		7-24	7-24	na	na
APTEM	compare to EXTEM to confirm condition of hyperfibrinolysis influence on EXTEM parameters							
HEPTEM	compare to INTEM to confirm presence of heparin influence on INTEM parameters							

ONE PUBLISHED ROTEM ALGORITHM

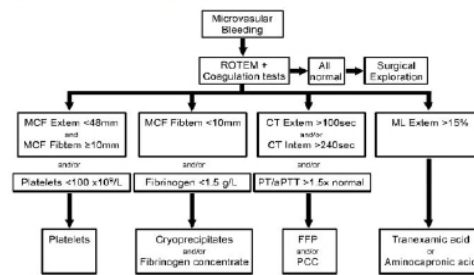


Figura 2: Algoritmo de transfusión propuesto en pacientes con sangrado basado en la coagulación convencional y parámetros ROTEM

Los estudios tromboelastograma rotacional han sido aplicados para:

-Predecir las pérdidas excesivas de sangre durante el acto quirúrgico, con resultados controvertidos en diversos estudios. El reconocimiento preoperatorio de las anomalías de la coagulación y la detección de la coagulopatía relacionada con la derivación cardiopulmonar (CEC) podrían ayudar en el inicio de estrategias de tratamiento preventivo que minimizan la pérdida de sangre perioperatorio. Se evaluaron los resultados de la prueba de tromboelastometría rotacional preoperatoria para determinar su capacidad para predecir la pérdida de sangre durante y después de la cirugía cardíaca. Se incluyeron en este análisis retrospectivo un total de 114 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con CEC. Antes de la inducción de la anestesia y en el postoperatorio, 10 minutos después de la reversión de la heparina con protamina después de la decanulación. La monitorización del sistema de coagulación con tromboelastograma permite un diagnóstico rápido de anomalías de la coagulación incluso antes del inicio de la cirugía.^{29,53}

-Reducir las necesidades perioperatorias y globales de empleo de hemoderivados si el manejo hemostático es guiado por algoritmos basados en los resultados obtenidos en el ROTEM durante la cirugía cardíaca. Ello es reflejado en varios trabajos: así, Anderson, L *et al.* (2006) en un estudio retrospectivo con 990 pacientes, observaron que tras implementar ROTEM, se redujo el número de hemáties

transfundidos en un 53%, un 12% de plasma y un 11% de plaquetas. Trabajos publicados por Rahe-Meyer *et al.* (2009) investigaron sistemáticamente los cambios subyacentes de la hemostasia mediante el uso de ROTEM durante cirugía de la válvula aórtica y aorta, que por lo general se complicaron por la pérdida masiva de sangre. En un primer estudio piloto de carácter prospectivo, trataron la deficiencia de fibrinógeno después del bypass cardiopulmonar utilizando concentrados de fibrinógeno en comparación con la transfusión convencional de plasma fresco congelado y se compararon las necesidades de transfusión en las primeras 24 horas y la pérdida de sangre postoperatoria se redujeron enormemente después de la administración de fibrinógeno guiada por ROTEM.^{20,28} En un ensayo prospectivo aleatorizado controlado con placebo, utilizando un protocolo de manejo del sangrado guiado por ROTEM durante la cirugía aórtica con paro circulatorio, obtuvo como resultado que la transfusión de productos sanguíneos alogénicos se reduce de manera significativa en los pacientes en los que se lleva a cabo la administración de concentrados de fibrinógeno guiada por ROTEM, y la evitación total de transfusión se logra en un 45% de los pacientes, mientras que el 100% en el grupo placebo recibió transfusión de sangre alogénica.³⁹

Girdauskas *et al.* (2010) encontraron resultados similares en un estudio controlado aleatorio en 56 pacientes sometidos a cirugía de la aorta con paro circulatorio. En este estudio, la protamina, el ácido tranexámico, el plasma fresco congelado, las plaquetas, el complejo protrombínico, y el concentrado de fibrinógeno se utilizaron como intervenciones hemostáticas en ambos grupos; el grupo experimental se basó en los resultados del ROTEM, y en el otro grupo se basó en las pruebas convencionales de coagulación. La necesidad de transfusión de sangre alogénica se redujo significativamente en el grupo ROTEM.³⁷ En este marco, en el estudio de Karkouti K *et al.* (2015) se observa que tras la implantación en su centro (Toronto General Hospital) de un algoritmo transfusional basado en determinaciones de ROTEM, se asoció con un número reducido de transfusiones en un análisis de casos consecutivos donde comparaba dos series clínicas en el tiempo con y sin algoritmo en el transcurso de la cirugía. Concluye que este algoritmo puede mejorar el manejo de los muchos pacientes que desarrollan una coagulopatía tras la cirugía cardíaca.⁴⁰

Tras la implementación del algoritmo basado en ROTEM varios trabajos documentaron el aumento del consumo de fibrinógeno. Este aumento en la administración de Fibrinógeno se debe al hecho de que ROTEM revela los déficits de Factor I más precozmente que los tests rutinarios de laboratorio. Respecto a la administración de Factor VIIa, han demostrado algunos autores que su empleo en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca aumenta la mortalidad, así como la aparición de complicaciones (insuficiencia renal, accidente cerebro vascular).⁴¹

Las pruebas viscoelásticas siguen siendo un método relativamente nuevo para evaluar el estado de la coagulación, y la evidencia de su uso parece favorable para reducir las transfusiones de productos sanguíneos, especialmente en pacientes con cirugía cardíaca.

ROL DEL PERFUSIONISTA

Preoperatorio.

-Predonación de sangre

Las técnicas autólogas de recolección de sangre, incluyendo la donación preoperatoria y la hemodilución normovolémica aguda, constituyen una alternativa a la transfusión alogénica.⁵⁴

La anemia preoperatoria y la hemoglobina baja (Hb) durante el bypass de la derivación cardiopulmonar han sido identificadas como factores de riesgo significativos para la transfusión de sangre durante la cirugía cardíaca. Las estrategias de minimización de la hemodilución redujeron la caída de Hemoglobina durante la CEC, pero no las tasas de transfusión. Confirma que la baja masa de glóbulos rojos (anemia y bajo IMC) y la insuficiencia renal son predictores de transfusión sanguínea perioperatoria.⁵⁵ La anemia preoperatoria es muy prevalente y demuestra un vínculo con altas tasas de transfusiones y morbilidad postoperatoria. La optimización preoperatoria como parte de la estrategia de “gestión de la sangre del paciente”, ha demostrado que la anemia preoperatoria e intraoperatoria contribuyen al aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.⁵⁶

Las técnicas disponibles de conservación de sangre basadas en la evidencia incluyen fármacos que aumentan el volumen sanguíneo preoperatorio (por ejemplo, eritropoyetina) o disminuyen el sangrado postoperatorio (por ejemplo, antifibrinolíticos), dispositivos que conservan sangre (ejemplo predonación autóloga y hemodilución normovolémica), lo más importante es un enfoque multimodal para la conservación de la sangre combinando todo lo anterior.^{24,57}

Intraoperatorio.

-Hemodilución normovolemica.

El empleo de hemodilución normovolémica intencional (HNI) con obtención de sangre autóloga, se obtiene sangre rica en plaquetas y factores de la coagulación, sin comprometer la volemia del enfermo, lo que permite que, al ser transfundida después de la CEC, se corrijan los trastornos de la coagulación, para evitar tener que administrar concentrados de plaquetas, plasma fresco y crioprecipitados alogénicos.^{58,59}

La evolución de nuevas técnicas como la hemodilución normovolémica aguda (ANH) y la nueva proteína estimulante de eritropoyesis (NESP) aportan nuevas opciones a la transfusión de sangre alogénica. La terapia con eritropoyetina, con o sin adquisición de sangre autóloga, se somete a un nuevo examen como alternativa a la transfusión de sangre.⁶⁰

En un estudio prospectivo de 50 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea durante un período de 6 meses, se comprobó que la hemodilución normovolémica aguda, protege las plaquetas de los efectos adversos de la CEC y ofrece un importante producto sanguíneo autólogo que mejora la hemostasia al final de la cirugía. El volumen de la hemodilución normovolemica aguda parece ser un determinante importante en la disminución del uso de productos sanguíneos.⁶¹ En una revisión de 18 024 pacientes, se evaluó los efectos de la hemodilución normovolémica aguda (ANH) y el cebado autólogo (AP) sobre la preservación del hematocrito durante la CEC. El criterio de valoración primario fue el hematocrito en la CEC y la tasa de transfusión de glóbulos rojos (RBC). Los resultados muestran que el uso de ANH resultará en la mayor disminución de los valores de hematocrito; cuando se combinaron con AP observaron hematocritos más altos y transfusiones más bajas.⁶² Existe una asociación independiente entre el grado de hemodilución durante la circulación extracorpórea y la insuficiencia renal aguda perioperatoria que requiere apoyo de diálisis, los resultados del paciente pueden mejorarse si la concentración de hematocrito nadir durante la CEC se mantiene dentro del rango óptimo identificado.¹⁵ Un trabajo de cohorte retrospectivo incluyó a 793 pacientes con cirugía cardíaca, e investigó los efectos de diferentes grados de hemodilución con la CEC en post-CEC, la población de pacientes se dividió en grupos de hemodilución bajos (LH), moderados (MH) y severos (SH) basados en el grado de hemodilución en CEC.⁶²

Se evaluaron las diferencias en los parámetros del ROTEM relacionados con la coagulación. Una hemodilución severa en CEC se asocia con hipocoagulación, hemorragia y trombosis, con peores resultados clínicos.

En un ensayo con 40 pacientes, sometidos a cirugía de revascularización coronaria, compararon el tiempo de formación de coágulos entre dos grupos por un lado utilizaron almidón hidroxietileno y por otro gelatina, con tromboelastometría rotacional (ROTEM). Además, se comparó la presión osmótica del coloide y el equilibrio hídrico de ambos grupos. Observaron que el almidón empeora significativamente la coagulación en comparación con la gelatina, la concentración de fibrinógeno disminuyó más con el almidón que en el grupo de gelatina,

no se encontraron diferencias significativas en el coloide con respecto al poder osmóticas entre los grupos.⁷⁵

-Optimización de circuitos y oxigenadores.

Un examen retrospectivo de 1 724 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con CEC, evaluaron un oxigenador de bajo volumen de cebado (LPVO) y oxigenadores convencionales. Los pacientes del grupo LPVO tuvieron una tasa de transfusión de concentrado de glóbulos rojos significativamente más baja ($p=0,006$) al igual que el desarrollo de insuficiencia renal aguda ($p=0,032$).⁶³

Revisiones indican que los oxigenadores revestidos con fosforilcolina parecen inducir la respuesta inmune humoral en menor grado que los oxigenadores no revestidos con esta durante los procedimientos de revascularización miocárdica.⁶⁴ En una evaluación de los niveles plasmáticos de citoquinas incluyendo interleucinas, factor de necrosis tumoral- α , factor inhibidor de la migración (MIF). Los pacientes fueron aleatorizado prospectivamente en tres grupos: con circuito de circulación extracorpórea mínimo, con el circuito de circulación extracorpórea optimizado y con un circuito extracorpóreo convencional. Observaron que los minicircuitos de CEC pueden reducir la respuesta inflamatoria además, mostraron ser beneficiosos para la preservación perioperatoria de la función pulmonar y la hemostasia.⁶⁵ Un análisis prospectivo de 1 103 casos de cirugía cardíaca electiva en la que dividieron la población en: CEC mínimamente modificada y otros sometidos a CEC convencional. La modificación mínima de la CEC es segura y reduce la transfusión de eritrocitos para la cirugía cardíaca de adultos, lo que justifica la adopción generalizada.⁶⁶

La minicirculación extracorpórea (MECC) constituye un nuevo circuito de derivación cardiopulmonar (CPB) miniaturizado, consigue un hematocrito más alto, por lo tanto, una necesidad limitada de transfusión sanguínea perioperatoria debido a una menor hemodilución. Además, la respuesta inflamatoria también disminuye y requiere dosis más baja de heparina.⁶⁷

-Recuperadores celulares.

El uso de un ahorrador de células y el procesamiento de sangre como parte integral de la circulación extracorpórea mínimamente invasiva (MiECC) reduce significativamente la carga sistémica de citocinas, reduciendo la respuesta inflamatoria perioperatoria.⁶⁸

El rescate celular intraoperatorio con un ahorrador de células en pacientes sometidos a CEC disminuye la proporción de pacientes expuestos a transfusiones de glóbulos rojos alogénicos y el número de unidades transfundidos.

La sangre del campo está altamente activada, los datos recientes sugieren que la retransfusión de la sangre sin lavar podría perjudicar la hemostasia. Este trabajo tomo muestras de sangre de 16 pacientes de cirugía cardíaca durante la derivación cardiopulmonar. Una porción de la sangre se procesó en un ahorrador de células y una parte dejó sin procesar. La formación de coágulos se evaluó mediante ROTEM. La adición de la sangre sin procesar perjudicó significativamente la formación de coágulos y la agregación plaquetaria. El procesamiento mediante un ahorrador de células antes de la adición no influyó en la formación de coágulos y eliminó completamente los efectos negativos de la sangre de campo sobre la agregación de plaquetaria.⁷⁰

-Hemofiltro.

Un estudio con ochenta pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca se dividieron en dos grupos. El grupo que recibió ultrafiltración modificada después de la CEC y el grupo de control que no recibió ultrafiltración modificada. El uso de ultrafiltración modificada se asocia con una baja hemorragia postoperatoria, menos requerimientos de sangre y productos sanguíneos.⁷¹

En un estudio prospectivo aleatorizado de 37 pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca implementando ultrafiltración modificada, la MUF se llevó a cabo durante 15 minutos después del final de la CEC. Se observó una disminución de la transfusión de sangre, factores de coagulación, y además se sustentó que la ultrafiltración modificada después de la CEC es segura, disminuye la necesidad de transfusión de sangre homóloga, la duración del soporte ventilatorio y la colocación del tubo torácico en pacientes seleccionados con cardiopatías congénitas complejas.⁷² Otra publicación que incluyó 283 pacientes clasificados en dos grupos: Grupo 1: hemofiltración durante CEC (n=138) y Grupo 2: sin hemofiltración (n=145), concluyó que la hemofiltración durante la CEC conduce a hemoconcentración, elevación del nivel de lactato y aumento del soporte inotrópico.⁷³

CONCLUSIÓN

En este trabajo se puede ver que el empleo del tromboelastograma rotacional-ROTEM, se convierte en una herramienta fundamental e imprescindible para la monitorización de la hemostasia de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, de tal manera se ha reportado en la literatura un impacto clínico beneficioso y significativo, con disminución del sangrado, del uso de hemoderivados y de las reintervenciones quirúrgicas, así como también de las complicaciones postoperatorias.

La utilización del tromboelastograma rotacional, aporta datos precisos de la coagulación y los elementos que la integran, y en función de estos un adecuado análisis e interpretación, servirán como guía para la toma de decisiones, haciendo un uso racional de los recursos, administrando los medios necesarios para evitar producir o agravar el cuadro clínico. Los estudios demuestran que la implementación de este test de coagulación, reduce significativamente las transfusiones, por lo que se posiciona como eje en el cual, los perfusionistas pueden proyectar un tratamiento apropiado acorde a cada paciente de manera individualizada y coherente. Es importante la identificación de factores de riesgo, para poder seleccionar la mejor estrategia de conservación y utilización de sangre autóloga, o adoptar diversas metodologías para evitar la transfusión alogénicas, implementando técnicas de perfusión, que disminuyan los efectos hematológicos, como lo es la utilización de materiales biocompatibles, circuitos extracorpóreos mínimos para reducir la hemodilución y la superficie de contacto, adecuada anticoagulación y utilización de recuperadores celulares.

Como tal la cirugía cardíaca con CEC, es un escenario complejo que requiere de la intervención activa del perfusionista, con una mirada integradora del paciente, en la cual interprete correctamente la situación quirúrgica, analice los datos y estudios, y a partir de allí planificar y tomar decisiones específicas, poniendo en práctica los conocimientos y destrezas para disminuir en lo posible el impacto del circuito extracorpóreo, contribuyendo a la reducción de las complicaciones y utilización de hemoderivados, tanto durante la CEC como en el postoperatorio, en conexión con la literatura “la sangre segura es la que no se transfunde”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James C. Gilmore, MD. Cardiac surgery. A century of progress. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(6):739.
2. Harrington RA, Silverman ME, Wooley ChF. “A history of the heart, cardiac diseases and the development of cardiovascular medicine as a specialty. Cap.1:3-16. En Hurst, J.W.: “The Heart”. Edit. McGraw-Hill. 2011.
3. Edmunds LH Jr. Cardiac Surgery in the adult. McGraw-Hill. 1997;10-11.
4. Lauterbach G. Revisión histórica, desarrollo de la circulación extracorpórea. En: Tschaut RJ, LeonWyss J, García E, editores. *Circulación Extracorpórea en teoría y práctica*. Berlin: Pabst Science Publishers. 2003;24-40.
5. Birdi I, Caputo M, Underwood, M, Bryan AJ, Angelini, GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:540-5.
6. De Backer D, Dubois MJ, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory Alterations in Cardiac Surgery: Effects of Cardiopulmonary Bypass and Anesthesia. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1396-403.
7. Hirleman E, Larson DF. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion*. 2008;23:311-22.
8. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:S715-20.
9. Edmunds LH, Coleman, RW. Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:3215-22.

10. Prondzinsky R, Knupfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I, et al.: Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:760-6.
11. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:232-44.
12. Feindt P, Litmathe J, Boeken U, Gams E. Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. *Perfusion.* 2005;20:11-15.
13. Aird W. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med.* 2004;32:S271-S279.
14. Sumpio B, Riley JT and Dardik A. Cell in focus: endothelial cell. *Intern J Bioch and Cell Biol.* 2002(34):1508-1512.
15. Karkouti K, Beattie WS, Wijesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani, G, Ivanov J, Karski J, David, TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:391-400.
16. Chandler WL. Effects of hemodilution, blood loss, and consumption on hemostatic factor levels during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:459-467.
17. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma.* 2004;56:1221-1228.
18. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev.* 2003;17 Suppl 1:S1-S5.
19. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1999;88:312-9.
20. Anderson L, Quasin I, Soltar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med.* 2006;16:31-9.
21. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, Bonan J, Ault KA, Smith BR. Modulation of platelet surface adhesion receptors during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1991 (75):563-70.
22. ROTEM® Delta. Sistema de hemostasis basados tromboelastometria. Manual del usuario. Version del manual: 2.2.0.01.ES. Tem Innovations GmbH. Munich, Alemania. Patentes: DE4437 475 C1, US5777215 A, W096/12954, 2013.
23. Reinhold M, Brauer M, Franke U, et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:212-219.
24. Ferraris V, Ferraris SP, Saha SP, Hessel II EA, Haan CK, Royston D et al. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force: Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:S27-S86.
25. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in Cardiac Surgery: Its Prevention and Treatment—an Evidence-Based Review. *Crit Care Clin.* 2005;21:589-610.
26. Paparella D, Brister S.J, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1873-1881.
27. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)–guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010;14:R55.
28. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoraco abdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:694-702.
29. Ronald A, Dunning J. Can the use of thromboelastography predict and decrease bleeding and blood and blood product requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;1:456-63.
30. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit.* 2007;3:25-30.
31. Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M and Salamonsen RF. Protocol Based on Thromboelastography (TEG) Out-Performs Physician Preference Using Laboratory Coagulation Tests to Guide Blood Replacement During and After Cardiac Surgery: A Pilot Study. *Heart, Lung Circ.* 2009;18:277-88.
32. Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body S, Murkin J and Nadel A. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion.* 2004;44:1143-1148.
33. Sihler KC and Napolitano LM. Complications of Massive Transfusion. *Chest.* 2010;137:209-220.
34. Solheim BG. Transfusion-related acute lung injury (TRALI)-the preventable danger in intensive care? *Intensive Care Med.* 2007;33:S1-S2.
35. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thromboelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:1052-7.
36. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med.* 2005;33:2667-71.
37. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1117-24 e2.
38. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011;115:1179-91.
39. Hanke AA, Herold U, Dirkmann D, Tsagakis K, Jakob H, Görlinger K. Thromboelastometry based early goal-directed coagulation management reduces blood transfusion requirements, adverse events, and costs in acute type a aortic dissection: a pilot study. *Transfus Med Hemother.* 2012;39:121-8.
40. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, Roy D, Rao V. Evaluation of a Novel Transfusion Algorithm Employing Point-of-care Coagulation Assays in Cardiac Surgery. A Retrospective Cohort Study with Interrupted Time-Series Analysis. *Anesthesiology.* 2015;122:560-70.
41. Alfirevic A, Duncan A, You J, Lober Ch, Soltesz E. Recombinant factor VII is associated with worse survival in complex cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):618-24.
42. De Souza MA, Klamt JG, García LV. Effects of acute normovolemic hemodilution on blood coagulation: comparison between tests of an in vivo and an in vitro model. *Rev Bras Anesthesiol.* 2010;60(4):363-75
43. Jones SB, Whitten CW, Despotis GJ, Monk TG. The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolemic hemodilution: A preliminary survey of hemostatic markers. *Anesth Analg.* 2003;96(2):363-8.44.
44. Niemi TT, Suojäranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;102:998-1006.
45. Gomar C., Mata MT, Pomar JL. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. *Ergon. Madrid España.* 2012. p. 5-10; Cap.23 p.279-288; Cap.27.p.337-342.
46. Chumakova SP, Urazova OI, Novitskii VV, Shipulin VM, Mal'tseva IV, Khokhlov OA, Emel'ianova TV, Iurlova OV. Factors of intravascular hemolysis in cardiosurgical patients after cardiopulmonary bypassprocedures. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2012;(7):15-9. (Ruso)

47. Algora M, Castella D, Castillo A, Cid J, Contreras E, Forteza A, et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 3er ed. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Madrid. 2006.
48. American Society of Anesthesiologist. Practical Guideline for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Anesthesiology. 2006;105(1):198-208.
49. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hébert PC; Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. Transfusion. 2006 Nov;46(11):2014-27.
50. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sander DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or Restrictive Transfusion in High-Risk Patient after Hip Surgery. N Engl J Med. 2011;365: 2453-62.
51. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. Guías sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 3era ed: Madrid. 2006.
52. Meibner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. Transfus Med Hemother. 2012;39(2):73-84.
53. Gozdzik W, Adamik B, Wysoczanski G, Gozdzik A, Rachwalik M, Skalec T, Kübler A. Medicine (Baltimore). Preoperative thromboelastometry for the prediction of increased chest tube output in cardiac surgery: A retrospective study. 2017 Jul;96(30):e7669.
54. Goodnough LT, Monk TG. Blood conservation in patients undergoing non-cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2000 Jun;13(3):365-70.
55. Scott DA, Tung HM, Slater R. Perioperative Hemoglobin Trajectory in Adult Cardiac Surgical Patients. J Extra Corpor Technol. 2015 Sep;47(3):167-73.
56. Kim CJ, Connell H, McGeorge AD, Hu R. Prevalence of preoperative anaemia in patients having first-time cardiac surgery and its impact on clinical outcome. A retrospective observational study. Perfusion. 2015 May;30(4):277-83.
57. Jiménez JCE. Recomendaciones médico-quirúrgicas para disminuir el uso y pérdida de derivados sanguíneos. Revista Colombiana de Cirugía. 2005.
58. Bernal JM, Naranjo S, Trugeda M, Sarraide A, Diago C, Revuelta JM. Cirugía cardíaca en testigos de Jehová. Experiencia en Santander. Rev Esp Cardiol. 2006; 59(5):507-9.
59. Cortina L. Terapia transfusional en cirugía con circulación extracorpórea. En: Guía de transfusionología IV. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana; 2005.p. 6-9.
60. Goodnough LT1. Erythropoietin therapy versus red cell transfusion. Curr Opin Hematol.2001 Nov;8(6):405-10.
61. Sebastian R, Ratliff T, Winch PD, Tumin D, Gomez D, Tobias J, Galantowicz M, Naguib AN. Revisiting acute normovolemic hemodilution and blood transfusion during pediatric cardiac surgery: a prospective observational study. Paediatr Anaesth. 2017 Jan;27(1):85-90.
62. Ranucci M, Baryshnikova E, Ciotti E, Ranucci M, Silvetti S. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(5):1588-94.
63. Ranucci M, Pistuddi V, Carboni G, Cotza M, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S, Pelissero G; Effects of priming volume reduction on allogeneic red blood cell transfusions and renal outcome after heart surgery. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Perfusion. 2015 Mar;30(2):120-6.
64. Karakisi SO, Kunt AG, Bozok Ş, Çankaya İ, Kocakulak M, Muşabak U, et al. Humoral immune response and coated or uncoated oxygenators during cardiopulmonary bypass surgery. Cardiovasc J Afr. 2016 Jul/Aug;27(4):242-245.
65. Farag M, Patil NP, Sabashnikov A, Arif R, Szabó G, Kallenbach K, et al. Comparison of Two Miniaturized Cardiopulmonary Bypass Systems Regarding Inflammatory Response. Artif Organs. 2017 Feb;41(2):139-145.
66. Liu G1, Zeng QD, Zheng Z, Wang GY, Diao XL, Zhang X, Ji BY. Clinical application of modified minimally cardiopulmonary bypass: compared with conventional cardiopulmonary bypass. "Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2016 Aug 1;54(8):613-6.
67. Baikoussis NG1, Papakostantinou NA2, Apostolakis E2. The "benefits" of the mini-extracorporeal circulation in the minimal invasive cardiac surgery era. J Cardiol. 2014 Jun;63(6):391-6.
68. Bauer A1,2, Hausmann H3, Schaarschmidt J1, Scharpenberg M4, Troitzsch D5, Johansen P6, Nygaard H7, Eberle T2, Michael Hasenkam J7. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral Part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems - a randomized controlled trial. Perfusion. 2017 Sep 1:267659117728195.
69. Al-Mandhari S1, Maddali MM2. Cell salvage during coronary artery bypass surgery and allogenic blood exposure. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015 Oct;23(8):913-6.
70. Gábel J, Malm CJ, Radulovic V, Shams Hakimi C, Westerberg M, Jeppsson A. Cell saver processing mitigates the negative effects of wound blood on platelet function. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Aug;60(7):901-9.
71. Naveed D, Khan RA, Malik A, Shah SZ, Ullah I, Hussain A. Role of modified ultrafiltration in adult cardiac surgery: a prospective randomized control trial. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2016 Jan-Mar;28(1):22-5.
72. Torina AG1, Petrucci O, Oliveira PP, Severino ES, Vilarinho KA, Lavagnoli CF, Blotta MH, Vieira RW. The effects of modified ultrafiltration on pulmonary function and transfusion requirements in patients underwent coronary artery bypass graft surgery. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2010 Jan-Mar;25(1):59-65.
73. Soliman R1, Fouad E, Belghith M, Abdelmageed T. Conventional hemofiltration during cardiopulmonary bypass increases the serum lactate level in adult cardiac surgery. Ann Card Anaesth. 2016 Jan-Mar;19(1):45-51.
74. Shen L1, Tabaie S1, Ivascu N1. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. J Thorac Dis. 2017 Apr;9(Suppl 4):S299-S308.
75. Bethlehem I, Wierda K, Visser C, Jekel L, Koopmans M, Kuiper MA. Influence of Two Colloidal Extracorporeal Primes on Coagulation of Cardiac Surgical Patients: A Prospectively Randomized Open-Label Pilot Trial. J Extra Corpor Technol. 2014 Dec; 46(4):293-9.
76. Bolliger, D. Seeberger, M. Tanaka, K. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. Transfusion Medicine Review. 2011.26(1):1-13.
77. Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. J. Trauma. 2009;67(1):125-31.
78. Mittermayr M. Margreiter J, Velik-Salchner C, Klinger A, Streifw, Fries D. et al. Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thromboelastography (ROTEM): an in vitro study. Br J Anaesth. 2005;95:310-6.
79. Trąbka-Zawicki A1, Tomala M, Zeliaś A, Paszek E, Zajdel W, Stępień E, Żmudka K. Adaptation of global hemostasis to therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: Thromboelastography study. Cardiol J. 2017 Jul 11. doi: 10.5603/CJ.a2017.0080.
80. Jones AR1,2, Frazier SK3,4. Consequences of transfusing blood components in patients with trauma: a conceptual model. Crit Care Nurse. 2017 Apr;37(2):18-30.