

## Hemorragia crítica en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

Dr. Raúl Izaguirre-Ávila,\* Dra. Evelyn Cortina-de la Rosa,\*  
Dr. Jorge Iván García-Espinosa,\* Dr. Flavio Adrián Grimaldo-Gómez\*

\* Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

### INTRODUCCIÓN

La cirugía cardíaca es un procedimiento que se ha vuelto cada vez más frecuente en México. Se calcula que de los enfermos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), el 20% presentan hemorragia y el 5% requieren de una reintervención exploratoria, aunque sólo se encuentra una causa quirúrgica de la hemorragia en el 50% de los pacientes reoperados<sup>(1,2)</sup>. La hemorragia crítica después de CEC es una complicación grave y es el inicio de una serie de fenómenos fisiopatológicos que, si no se modifican oportunamente, pueden conducir a la muerte del paciente. La hemorragia por CEC puede causar otras complicaciones, en particular, mediastinitis, sepsis, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal aguda (IRA), síndrome de dificultad respiratoria progresiva del adulto, arritmias, etcétera<sup>(3)</sup>. Por ello es conveniente identificar, de ser posible desde la etapa preoperatoria, a los enfermos que podrían desarrollar esta complicación, con el propósito de implementar medidas preventivas.

### ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA POR CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Las dos causas más comunes de hemorragia durante la CEC son la hemostasia quirúrgica insuficiente y la disfunción plaquetaria transitoria, que explican hasta el 95% de todos los casos de hemorragia crítica<sup>(4)</sup>. Causas menos comunes que explican del 1-5%, incluyen: antiagregantes plaquetarios, trombocitopenia, deficiencia de factores dependientes de vitamina K, insuficiencia hepática por cirrosis o congestión hepática o coagulopatía por consumo. Causas muy raras son

algunas trombocitopatías hereditarias y deficiencias de algún factor de la coagulación.

La trombocitopenia del paciente cardíopata que será llevado a cirugía tiene varias causas, entre las que se deben considerar algunos medicamentos (furosemide, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos, heparina etc.), sepsis (en particular pacientes con endocarditis infecciosa), mediastinitis, infección de tejidos blandos, hiperesplenismo, congestión hepatoesplénica cardíogena, hipertensión portal, etc., trombocitopenia postransfusional (presencia de anticuerpos antiplaquetas en enfermos que recibieron transfusiones en el pasado).

**Alteraciones de la coagulación.** La hemodilución que se produce con el llenado de la bomba de CEC tiene varios efectos: el fibrinógeno desciende en un 55%, la albúmina en un 67%, el hematocrito entre 30 y 40%<sup>(5)</sup> y la agregabilidad eritrocítica hasta en un 44%; la actividad de los factores de la coagulación y fibrinólisis se reduce en un 30%. La coagulación se compromete cuando la actividad de los factores disminuyen más allá del 20%, situación que es raro observar por efecto exclusivo del llenado de la bomba, pero que podría presentarse en individuos que ya tenían una disminución de los factores de coagulación desde la etapa preoperatoria, como los que habían ingerido anticoagulantes orales (ACO) (disminución de los factores VII, IX, X y II) y los que sufren insuficiencia hepática.

Por sí sola, la CEC no produce alteración en los factores II, VII, IX, X, XII y fibrinógeno, aunque disminuyen por efecto de la dilución. También existen alteraciones en el factor de von Willebrand, la molécula responsable de la adhesión plaquetaria. La CEC produce modificaciones de la estructura multimérica<sup>(6)</sup> y proteólisis de este factor<sup>(7)</sup>, con lo que disminuye su capacidad funcional y ocasiona mayor disfunción

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

plaquetaria. Esto debe ser tomado en consideración sobre todo en enfermos con estenosis aórtica y cardiopatías congénitas, en los que existen alteraciones estructurales de la molécula del factor de von Willebrand<sup>(8,9)</sup>.

**Alteraciones en la función plaquetaria.** De todos los componentes del sistema hemostático, son las plaquetas las que más alteraciones sufren durante la CEC observándose una disminución de hasta un 50% de la cuenta original. Las alteraciones más importantes de las plaquetas son de tipo funcional y están relacionadas con el trauma mecánico que sufren al ponerse en contacto con la superficie artificial de los circuitos de CEC, el oxigenador y la bomba. Las turbulencias creadas en cada una de estas secciones producen activación, cambios morfológicos, formación de pseudópodos, daño mecánico de la membrana y pérdida de glucoproteínas, en especial el receptor de fibrinógeno-fibrina (GP IIb/IIIa) y el receptor del factor de von Willebrand (GP IbV). En un estudio realizado en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» practicamos microscopía electrónica de las plaquetas antes de la CEC, cada 30 minutos durante el procedimiento y después de finalizada; encontramos que a los 30 minutos de iniciada la CEC, la cuenta de plaquetas desciende de un promedio de 200,000/ $\mu$ L a menos de 100,000/ $\mu$ L. En ese estudio observamos que la lesión de las plaquetas continúa durante la CEC hasta alcanzar la cifra más baja alrededor de los 90 minutos en que las plaquetas habían descendido a 90,000/ $\mu$ L. Este fenómeno no se observó en el oxigenador de membrana, en que la cuenta de plaquetas se mantuvo alrededor de 100,000/ $\mu$ L hasta los 120 minutos<sup>(10)</sup>. En el mismo estudio observamos que a medida que la CEC avanza, las plaquetas sufren mayor deformación, pierden mitocondrias y gránulos  $\alpha$  se abre el sistema canalicular con expulsión de varios organelos intracitoplasmáticos. También se han descrito disminución de la síntesis de tromboxano A2, incremento del factor 4 plaquetario y  $\beta$ -tromboglobulina y disminución de glucoproteína y de receptores adrenérgicos  $\alpha$ -2.

**Alteraciones en el sistema fibrinolítico.** La CEC activa el sistema fibrinolítico<sup>(11)</sup> y a este fenómeno se ha atribuido un papel destacado en la génesis de la hemorragia crítica. El contacto de la sangre con los circuitos extracorpóreos activa al factor XII de la coagulación y las calicreínas<sup>(12)</sup>, que no solamente activan la generación de trombina, sino que también activan el sistema fibrinolítico; a su vez la plasmina tiene una potente actividad proteolítica sobre varios sustratos que forman parte del sistema hemostático: se produce hidrólisis de los factores V y VIII<sup>(8,9)</sup>, así como daño de las glucoproteínas de la superficie plaquetaria, en especial la GP-Ib. La fibrinólisis también se incrementa por la administración excesiva de protamina, que además de disminuir la generación de trombina y la activación del factor VII por el factor tisular, hace que los coágulos formados tengan menor resistencia<sup>(13)</sup>.

**Condiciones en que se desarrolla la CEC.** Independientemente de las condiciones del enfermo, existen causas de hemorragia atribuibles directamente al procedimiento de perfusión. Además de la hemodilución y de la activación hemostática por el contacto de la sangre con las superficies extrañas, otros factores que influyen son el tiempo de perfusión, pues se producen más alteraciones sobre la hemostasia, y la temperatura. La coagulación es un fenómeno bioquímico impulsado por la actividad enzimática de los factores, que en condiciones fisiológicas ocurre a 37 °C<sup>(14)</sup>. La hipotermia disminuye la actividad de los factores de coagulación y se retrasa tanto la generación de trombina como de fibrina. La actividad plaquetaria también disminuye con la hipotermia. Las pruebas de laboratorio no reflejan esta alteración funcional, pues se practican a 37 °C en los equipos coagulométricos y resultan normales, pero el enfermo se encuentra hipotérmico y en esas condiciones se retrasa la coagulación. Se ha demostrado experimentalmente la importancia del grado de hipotermia sobre la hemostasia. Entre 37 y 33 °C disminuye la agregación y adhesión plaquetaria, en tanto temperaturas por debajo de 33 °C comprometen, además, la actividad de los factores de la coagulación y prolongan el TP y TTPA<sup>(15)</sup>. La acidosis también afecta la cinética de las enzimas y tiene un efecto similar a la hipotermia, pues normalmente la coagulación ocurre a un pH fisiológico.

#### ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA HEMORRAGIA CRÍTICA POR CEC

Cuando ocurre hemorragia abundante después de la CEC, generalmente el paciente ya se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y es aquí donde se enfrenta el problema. Es necesario definir rápidamente el origen de la hemorragia para instalar un tratamiento específico y eficaz. Para ello se requiere una comunicación continua entre el equipo quirúrgico (anestesiología, cirugía, hemoperfusionista), los médicos de terapia intensiva, el hematólogo y el laboratorio de coagulación. Se sabe que la mayor parte de las hemorragias se deben directamente a la técnica quirúrgica; hay que pensar en la posibilidad de sitios evidentes que faciliten la fuga abundante de sangre: las anastomosis de los injertos coronarios, desgarros de orejuela, de aurículas, perforaciones, desgarros en los sitios de despegue del pericardio, en áreas fibrosas de cirugías previas, etc. Cuando existen alteraciones del sistema de hemostasia, la hemorragia por la técnica quirúrgica puede ser más abundante. No se tienen cifras, pero es probable que algunos defectos en la técnica no se manifiestan con hemorragia abundante debido a que el enfermo mantiene una hemostasia adecuada que termina por ocluir el sitio de la fuga. Así, es necesario hacer un diagnóstico diferencial entre: 1) hemorragia quirúrgica, 2) hemorragia por alteraciones de la hemostasia o 3) una combinación de ambos fenómenos.

Este análisis debería hacerse rápidamente para poder decidir oportunamente una reexploración quirúrgica y evitar que el enfermo reciba cantidades elevadas de hemoderivados que a la postre conducen a más complicaciones. Pensar que un defecto quirúrgico importante puede ser sellado solamente por la hemostasia del paciente o por las transfusiones, es correr el riesgo de llevarlo a coagulopatía dilucional, intoxicación por citrato, producción de fibrinólisis local por formación y retención de coágulos mediastinales, todo lo cual podría ser evitado si en una reexploración temprana se suprime la hemorragia.

Para establecer la etiología de la hemorragia se deben de tomar tanto los elementos clínicos como las condiciones en que se desarrolló la cirugía, en particular el tiempo que duró la CEC y el grado de hipotermia que se alcanzó, la cantidad de heparina administrada, la cantidad de protamina empleada para amortiguarla y si existe acidosis. También considerar la extensión de la disección quirúrgica, sobre todo en las reoperaciones, en que las adherencias previas y el tejido fibroso dejan lechos cruentos que favorecen la hemorragia capilar, o causan desgarros anatómicos (orejuelas, aurículas, ventrículos, anillos fibrosos del aparato valvular, etc.). Se debe revisar la valoración preoperatoria de la hemostasia para corroborar si se habían identificado factores de riesgo, como la suspensión tardía de aspirina, de clopidogrel, acenocumarol o warfarina, y revisar las pruebas preoperatorias de coagulación. Se deberá conocer si se aplicó una segunda o tercera dosis de protamina, ya que muchos trabajos sugieren que su exceso incrementa la hemorragia debido a los efectos anticoagulantes, profibrinolíticos y de disfunción plaquetaria que se le han atribuido<sup>(16)</sup>. La disyuntiva es saber si la hemorragia abundante se debe a heparina que no ha sido amortiguada debido a una dosis insuficiente de protamina, al rebote de heparina o a exceso de protamina. En este caso puede ser útil la determinación de la heparinemia dosificando el nivel anti-Xa o revisar el tromboelastograma.

## MEDIDAS TERAPÉUTICAS

El objetivo de la prevención y tratamiento de la hemorragia por CEC es reducir la activación de la hemostasia y de la fibrinólisis, disminuir la pérdida hemática y restablecer las funciones del sistema hemostático.

### Hemoterapia transfusional

La hemorragia crítica por cirugía de corazón se asocia a un consumo elevado de fracciones sanguíneas; se calcula que hasta el 20% de las hemotransfusiones que se realizan en EUA están asociadas con cirugía cardíaca<sup>(17)</sup>. Este elevado consumo de hemoderivados persiste a pesar de que existen alternativas a la transfusión con técnicas eficaces y seguras

para ahorrar sangre mediante la autotransfusión, la hemodilución y el rescate celular, entre otras medidas.

Las complicaciones de la transfusión son frecuentes y en numerosas ocasiones no se identifican, pues se confunden con otras causas de la gravedad del enfermo que se encuentra en el período postcirculación extracorpórea. Se calcula que el citomegalovirus puede estar presente hasta el 50% de las unidades transfundidas, el de Epstein Barr hasta en la tercera parte y el virus responsable del síndrome respiratorio grave agudo hasta en el 52%<sup>(18)</sup>.

### Transfusión de plaquetas

La transfusión de plaquetas después de CEC es un tema controvertido. Los criterios sobre cuál es la cifra de plaquetas clínicamente significativa han variado y no existen guías sobre el empleo de plaquetas que se basen exclusivamente en la cuenta de plaquetas. En el caso de CEC, a pesar de que existen anomalías en la función plaquetaria, no está claro de qué manera los defectos detectados en el laboratorio realmente contribuyen a la hemorragia en la práctica clínica. Los diversos estudios han establecido que no hay una indicación clara para la administración rutinaria de plaquetas después de CEC<sup>(19)</sup>. Varios estudios han mostrado que la ingesta de aspirina incrementa las transfusiones de plaquetas<sup>(20)</sup>, pero los resultados son controvertidos, ya que otras observaciones no lo han corroborado<sup>(21-23)</sup>. La administración de clopidogrel en la etapa preoperatoria incrementa particularmente las transfusiones de plaquetas en la etapa postoperatoria<sup>(24)</sup>. La transfusión de plaquetas se ha asociado a complicaciones graves, como infección, empleo de vasopresores, eventos vasculares cerebrales (EVC) y muerte, pero no se puede atribuir una relación causal. Una evaluación integral de la hemostasia se hace mediante el tromboelastógrafo.

### Productos hemostáticos

El tratamiento quirúrgico óptimo, la suspensión temporal de la terapia anticoagulante, la transfusión de productos sanguíneos y la optimización de las condiciones metabólicas pueden ser insuficientes para detener la hemorragia, cuando ésta pone en riesgo la vida, se ha propuesto la administración de productos hemostáticos como el factor VII activado recombinante (FVIIar) y el concentrado de complejo protrombínico (CCP), como terapias de salvamento. Sin embargo, existe controversia en su uso por el riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas y de disfunción del circuito de la ECMO<sup>(25)</sup>.

EL factor FVIIar es un potente agente hemostático, sugerimos que juega un papel para detener la hemorragia crítica asociada a cirugía cardíaca como terapia de salvamento, existe escasa evidencia de su utilidad como profilaxis, otro punto en contra que se debe considerar es que no hay una dosis estándar, se han usado dosis de 41 a 90 ug/kg y se debe considerar una

segunda dosis después de 30 a 60 minutos, se deben haber corregido cualquier deficiencia de factores consumidos (fibrinógeno y plaquetas principalmente)<sup>(26)</sup>. El concentrado de complejo protrombínico es recomendado como una alternativa al plasma fresco congelado y factor VIIa recombinante para el tratamiento de hemorragia grave asociado con antagonistas de la vitamina K. Los estudios publicados en este escenario muestran que el concentrado de complejo protrombínico es

una alternativa efectiva que proporciona una rápida reducción de la razón internacional normalizada (INR) y control de la hemorragia. Otras indicaciones incluyen coagulopatía secundaria a insuficiencia hepática, hemorragia en trauma y en la intoxicación con los nuevos anticoagulantes orales. En hemorragia masiva el CCP puede ser utilizado, también en pacientes que tendrán riesgo de hemorragia masiva, que serán sometidos a cirugía cardíaca<sup>(27)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, Morse DS. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(1):176-181.
2. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004;30:1873-1881.
3. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1037-1046.
4. Woodman RC, Harker L. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1990;76:1680-1697.
5. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, Wolk LW, Brown JM, Burdick M, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost.* 1985;11:281-292.
6. Perutelli P, Lerzo F, Calza G, Cevasco M, Mori PG. Abnormalities of plasma von Willebrand factor multimeric structure induced by extracorporeal circulation. *Haematologica.* 1999;84:287-288.
7. Perutelli P. Proteolysis of von Willebrand factor is increased during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2001;102:467-473.
8. Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, Zanobini M, Sala A, Steffan A, et al. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation.* 2000;102:1290-1295.
9. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood.* 1986;67:758-761.
10. Guzmán M, Izaguirre R. Alteraciones de las plaquetas en la circulación extracorpórea con distintos tipos de oxigenador [Tesis Doctoral]. Granada: Universidad de Granada, España e Instituto Nacional de Cardiología de México; 1993.
11. Tanaka K, Takao M, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M, Deguchi K. Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth.* 1989;3:181-188.
12. Baños G, De la Peña A, Izaguirre R. The vascular plasminogen activator as source of the fibrinolytic potential observed during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 1992;67:579-588.
13. Nielsen VG. Protamine enhances fibrinolysis by decreasing clot strength: role of tissue factor-initiated thrombin generation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1720-1727.
14. Roherer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402-1405.
15. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma.* 2004;56:1221-1228.
16. Pifarre R. The importance of proper anticoagulation and heparin neutralization in cardiopulmonary Bypass. In: Pifarre R, ed. *Management of bleeding in cardiovascular surgery.* Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2000: pp. 101-105.
17. Shander A, Moskowitz D, Rijhwani TS. The safety and efficacy of "bloodless" cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;9:53-63.
18. Handa A, Dickstein B, Young NS, Brown KE. Prevalence of the newly described human circovirus, TTV, in United States blood donors. *Transfusion.* 2000;40:245-251.
19. Chambers LA, Kruskall MS. Strategies to limit homologous blood use in cardiac surgery. In: Baldwin ML, Kurtz SR, eds. *Transfusion practice in cardiac surgery.* Arlington, VA: American Association of Blood Banks; 1991: pp. 13-31.
20. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM Jr. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg.* 2002;235:820-827.
21. Rawitscher RE, Jones JW, McCoy TA, Lindsley DA. A prospective study of aspirin's effect on red blood cell loss in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1991;32:1-7.
22. Reich DL, Patel GC, Vela-Cantos F, Bodian C, Lansman S. Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary bypass surgery. *Anesth Analg.* 1994;79:4-8.
23. Levy JH. Aspirin and bleeding alter coronary artery bypass grafting. *Anest Analg.* 1994;79:1-3.
24. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, Pollex E, Vermeulen MJ, Alexander KS, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003;3:3.
25. Anselmi A, Guinet P, Ruggieri VG, Aymami M, Lelong B, Granry S, et al. Safety of recombinant factor VIIa in patients under extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:78-84.
26. Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, Knowlton L, Panesar S, John K, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:707-714.
27. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care.* 2008;12:R105.