

DEPARTAMENT DE MEDICINA /  
UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA



**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE DOCTORADO**

**UTILIDAD DEL COMPLEJO PROTROMBÍNICO  
EN EL CONTROL DE LA HEMOSTASIA EN EL  
TRASPLANTE CARDIACO.**

**EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
LA FE EN EL AÑO 2009.**

AUTOR: Ana M<sup>a</sup> Moret Calvo.  
TUTOR: Dr. Antoni Betbesé.  
AÑO: 2010  
CONVOCATORIA: Septiembre.

# **ÍNDICE**

**RESUMEN..... Página 3**

**INTRODUCCIÓN..... Página 5**

**A. EL TRASPLANTE CARDIACO EN ESPAÑA.**

- i. Indicaciones.**
- ii. Técnica quirúrgica.**
- iii. Postoperatorio del trasplantado.**
- iv. Particularidades de la cirugía cardiaca con repercusión en la hemostasia.**

**B. HEMOSTASIA Y ANTICOAGULANTES ORALES. IMPORTANCIA EN EL PERIOPERATORIO DEL TRASPLANTE CARDIACO.**

**C. EL COMPLEJO PROTROMBÍNICO.**

**OBJETIVOS..... Página 17**

**MATERIAL Y MÉTODOS..... Página 18**

- DISEÑO DEL ESTUDIO**
- POBLACIÓN A ESTUDIO**
- MATERIAL**
  - VARIABLES A ESTUDIO**
- MÉTODO**
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**RESULTADOS..... Página 21**

**DISCUSIÓN..... Página 27**

**CONCLUSIÓN..... Página 29**

**BIBLIOGRAFÍA..... Página 30**

# **RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

El trasplante cardiaco ha alcanzado un gran desarrollo en España. Las patologías que más frecuentemente motivan el trasplante cardiaco son la miocardiopatía de origen isquémico y la miocardiopatía dilatada. Estas patologías conllevan, en muchas ocasiones, la necesidad de anticoagulación, que habrá que revertir de forma urgente antes del trasplante. (1) (2)

Los concentrados de Complejo Protrombínico son derivados del plasma humano que contienen los factores de la coagulación II, VII, IX y X. Se están utilizando en la reversión del efecto de los anticoagulantes orales, presentando como ventajas importantes la rapidez de su efecto (que se inicia en 30 minutos) y el escaso volumen que aportan. Estas dos condiciones los hacen ventajosos en el trasplante cardiaco. (3)

## **OBJETIVOS**

Valorar la eficacia del complejo protrombínico en la reversión de la anticoagulación en los pacientes receptores de trasplante cardiaco que estaban bajo un tratamiento anticoagulante. Analizar la dosis de complejo protrombínico utilizada en estos pacientes, así como los efectos secundarios o complicaciones derivadas de su uso, teniendo en cuenta otros factores que entran en el entorno de la cirugía cardiaca, como la transfusión de otros hemoderivados, la circulación extracorpórea y el sangrado intra y postoperatorio.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de trasplante cardiaco en el Hospital Universitario La Fe durante el año 2009 que llevaban tratamiento preoperatorio con anticoagulantes orales y en los que se administró complejo protrombínico para revertir los efectos de los anticoagulantes orales.

Se analizó la variación entre el INR y el hematocrito preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio. Así mismo, se valoraron el tiempo de circulación extracorpórea, el sangrado intraoperatorio, la transfusión de otros hemoderivados y la existencia de complicaciones postoperatorias, además de los datos demográficos de los pacientes intervenidos (edad, sexo y patología de base).

## **RESULTADOS**

El tratamiento con Complejo Protrombínico fue efectivo para la reversión del efecto de los anticoagulantes orales, ya que su uso se asoció a una disminución del INR. El número medio de viales administrados fue de  $2.28 \pm 1.07$ . No hubo asociación estadística entre el número de viales de complejo protrombínico y el acortamiento del INR. Tras la administración del complejo protrombínico, el INR pasó de  $2.78 \pm 0.91$  en el preoperatorio a  $1.98 \pm 0.41$  en el intraoperatorio ( $P=0.006$ ).

No se pudieron obtener resultados concluyentes de asociación estadística entre administración de plasma fresco congelado y disminución de INR. Tampoco se pudo demostrar estadísticamente la asociación del sangrado con el INR alargado y sólo hubo una asociación débil entre el tiempo de circulación extracorpórea y el INR.

## **CONCLUSIÓN**

El Complejo Protrombínico es una buena alternativa a la transfusión de plasma al permitir, de forma rápida y con poco volumen, la corrección del INR en pacientes bajo el efecto de los anticoagulantes orales.

# **INTRODUCCIÓN**

## **A. EL TRASPLANTE CARDIACO EN ESPAÑA**

El trasplante cardiaco ha alcanzado un gran desarrollo en España, siendo el segundo país, después de EEUU, en esta actividad terapéutica. En 2009 se realizaron en España 271 trasplantes de corazón, en los 18 centros autorizados para ello, con una supervivencia anual mayor del 80% (1). Es el tratamiento de elección para la insuficiencia cardiaca grave cuando se estima que la supervivencia y calidad de vida no pueden mejorarse con otra alternativa. La indicación más clara para el trasplante cardiaco es la disfunción miocárdica severa, irreversible, que no responde a tratamiento y cuya expectativa de vida no supera los tres meses. (2)

### **i. INDICACIONES**

Según la American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology en sus "Practice Guidelines 2005" define: (4)

#### **→ Indicaciones absolutas:**

1. Shock cardiogénico refractario al tratamiento médico.
2. Dependencia documentada de soporte inotrópico intravenoso para mantener una adecuada perfusión de órganos.
3.  $\text{VO}_2$  pico (consumo de oxígeno)  $< 10 \text{ ml/kg/min}$  habiendo alcanzado metabolismo anaeróbico.
4. Síntomas severos de isquemia que limitan de forma consistente la actividad habitual y que no son susceptibles de intervención quirúrgica, revascularización coronaria o intervención coronaria percutánea.
5. Arritmias ventriculares recurrentes refractarias a todas las modalidades terapéuticas.

→ **Indicaciones relativas:**

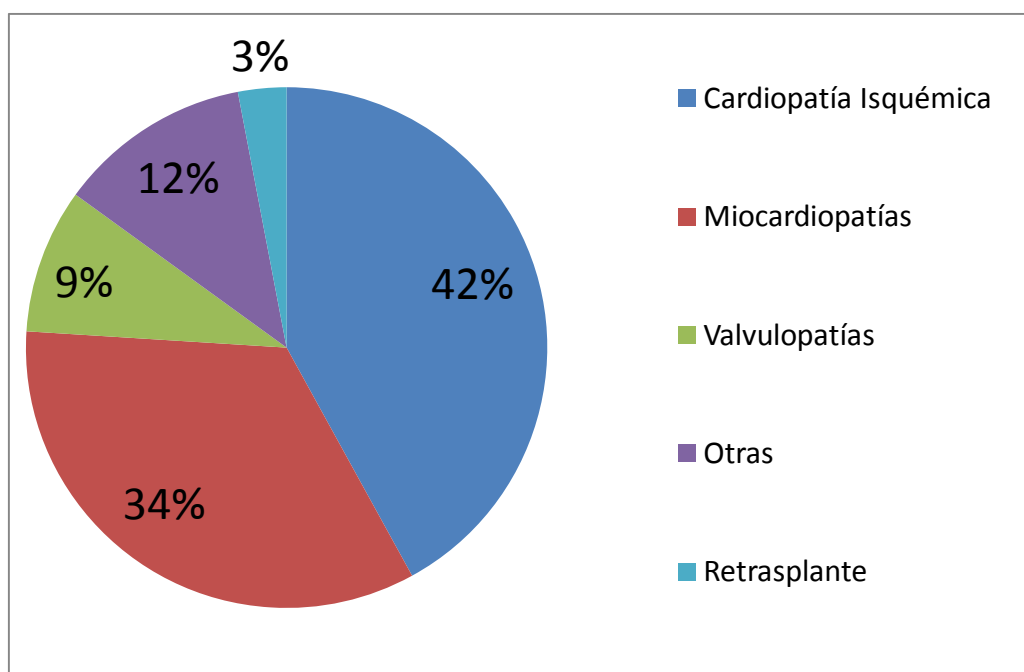
1.  $\text{VO}_2$  pico de 11-14 ml/kg/min (o 55% del estimado) y limitación importante de la actividad diaria del paciente.
2. Isquemia inestable y recurrente no susceptible de otra intervención.
3. Inestabilidad recurrente del balance de fluidos/función renal no debida a un mal cumplimiento del tratamiento médico por parte del paciente.
4. Shock cardiogénico que requiere soporte mecánico (ventilación mecánica, balón de contrapulsación aórtico, asistencia ventricular mecánica (ECMO)) y disfunción orgánica múltiple reversible.

→ **Indicaciones insuficientes:**

1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
2. Historia de síntomas de insuficiencia cardiaca en clase funcional III o IV de la NYHA (New York Heart Association).
3.  $\text{VO}_2$  pico > 15 ml/kg/min (y mayor del 55% del estimado) sin otras indicaciones.

En España, en adultos, según el registro nacional de trasplantes, las indicaciones de trasplante cardiaco se distribuyen como se observa en la tabla 1.

**TABLA 1. PATOLOGÍAS QUE MOTIVAN EL TRASPLANTE CARDIACO.**



## **ii. TÉCNICA QUIRÚRGICA**

A lo largo de los años, la técnica quirúrgica empleada para el trasplante cardiaco ha ido modificándose. En los años 60, Lower y Shamway describieron la técnica clásica del trasplante cardiaco, que consistía en la realización de cuatro anastomosis en las aurículas derecha e izquierda, arteria pulmonar y aorta. En los años 90, Yacoub y Sievers describieron la técnica bicava, en que se conserva la aurícula derecha y se efectúa anastomosis de cada vena cava por separado. Posteriormente pasó a realizarse la técnica de trasplante total, en la que se preserva la aurícula izquierda y se realiza anastomosis de las venas pulmonares del donante y receptor. Estas 2 últimas técnicas son las que se emplean actualmente. (5)

## **iii. MANEJO POSTQUIRÚRGICO DEL TRASPLANTADO**

### **A. INMUNOSUPRESIÓN**

La introducción de fármacos inmunosupresores ha determinado una mejoría en el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos.

### **CLASIFICACIÓN DE LOS INMUNOSUPRESORES**

**1. INDUCTORES:** OKT3 (monurab-CD3), Timoglobulinas y Antagonistas de receptores de IL-2: Daclizumab y Basiliximab.

**2. ANTICALCINEURÍNICOS:** Ciclosporina y Tacrolimus.

**3. ANTIMETABOLITOS O INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PURINAS:** Micofenolato Mofetil y Azatioprina.

**4. CORTICOESTEROIDES.**

**5. ANTIPROLIFERATIVOS O INHIBIDORES DE mTOR** (mammalian target of rapamycin): Sirolimus y Everolimus.

Los inmunosupresores pueden combinarse constituyendo pautas de inmunosupresión, que serán diferentes según su indicación sea para la inducción (en que debe ser más intensa ya que la finalidad es bloquear la respuesta inmune inicial del paciente), el mantenimiento (para lo que se suele emplear un Anticalcineurínico, un Antimetabolito y un esteroide) o para tratamiento del rechazo (en este caso el tratamiento dependerá

de la gravedad del episodio, es decir, de si presenta compromiso hemodinámico o no, y de si el rechazo es celular o humoral).

Los inmunosupresores tienen efectos secundarios importantes, como pueden ser aquellos relacionados con la disminución de la respuesta inmune (infecciones y neoplasias) y efectos adversos no relacionados con la respuesta inmune (diabetes mellitus, hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hiperlipidemia, osteoporosis, neutropenia, anemia, trombocitopenia, hiperuricemia, diarrea, alteración en la cicatrización, etc...)

El uso de algunos fármacos inmunosupresores supone la necesidad de un control riguroso de los niveles plasmáticos (como es el caso de la Ciclosporina, Tacrolimus, Micofenolato mofetil, Sirolimus, Everolimus) y una constante vigilancia de las otras terapias farmacológicas ya que existen frecuentes interacciones que modifican los efectos. (5)

## **B. PREVENCIÓN Y MANEJO DE LAS INFECCIONES**

Las infecciones constituyen una causa importante de morbimortalidad en el paciente trasplantado cardíaco. Presentan una incidencia global de entre el 30-60% y la mortalidad relacionada con la infección oscila del 4-15%, según centros.

## **C. EL RECHAZO**

El rechazo del injerto es una de las complicaciones más graves en el trasplante

Hay 3 tipos de rechazo:

### **a) Rechazo hiperagudo:**

Es causado por anticuerpos preformados por el receptor contra antígenos ABO, HLA o del endotelio del donante. Su inicio es violento, dentro de minutos u horas desde que se restablece la circulación coronaria. Factores de riesgo: la politransfusión y el trasplante con incompatibilidad ABO. Su evolución es rápida, con un brusco deterioro de la función del injerto que suele provocar el fallecimiento. En la actualidad es raro, gracias a los estudios preoperatorios.



**b) Rechazo agudo:**

El rechazo agudo puede ser celular o humoral.

**b1) El rechazo agudo celular** suele producirse en los primeros 3 a 6 meses del postoperatorio. Es responsable del 7% de las muertes en el primer mes, 12% entre 1 mes y 1 año y 10% entre 1 y 3 años. En la mayor parte de los casos no es grave; sólo el 5% de los casos se presenta con compromiso hemodinámico, que suele consistir en signos de fallo izquierdo (disnea), derecho (dolor abdominal, edema) o arritmias auriculares. El diagnóstico se efectúa mediante biopsia endomiocárdica que se realizaría en caso de que la clínica sugiriera un episodio de rechazo o como parte del protocolo de vigilancia de cada centro.

**b2) El rechazo agudo humoral (vascular)** puede ocurrir días o semanas después del trasplante. Destaca que pueden ocurrir episodios de rechazo con compromiso hemodinámico y sin evidencias de infiltración celular en la biopsia. Está mediado por anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA o endoteliales del donante. Afecta al 7% de los pacientes trasplantados, se asocia con severa disfunción ventricular izquierda (47% de los casos) y con mayor frecuencia de rechazo crónico. Para realizar el diagnóstico, es necesaria la biopsia. Para el tratamiento se recomienda la intensificación o modulación de la inmunosupresión mediante inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y plasmaféresis.

**c) Rechazo crónico:**

El rechazo crónico consiste en una enfermedad vascular del injerto (EVI). Es responsable del 13% de las muertes después del primer año de trasplante, constituyéndose en la primera causa de muerte en ese período. El tratamiento consiste en realizar cambios en la inmunosupresión. Parece que realizar tratamiento percutáneo en las arterias con EVI (como la realización de angioplastia y uso de stents) puede ayudar a mantener permeables estas arterias, sin embargo aun no se ha determinado su impacto sobre la viabilidad del injerto ni sobre la supervivencia. La cirugía de revascularización coronaria se considera una opción sólo en casos seleccionados, ya que la naturaleza difusa de la EVI hace poco probable que este tipo de revascularización sea útil. El retrasplante es la única medida para solucionar

definitivamente una EVI; sin embargo, el pronóstico de los pacientes retrasplantados es peor que el de los trasplantados por primera vez. (5) (6)

#### **iv. PARTICULARIDADES DE LA CIRUGÍA CARDIACA EN RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA. LOS CIRCUITOS DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

En los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca en los que durante el intraoperatorio se aplican sistemas de circulación extracorpórea (CEC), existe un mayor riesgo de hemorragia peri o postoperatoria, ya que hay factores, como la hipotermia, la heparina que se aplica en los circuitos de circulación extracorpórea o la disfunción plaquetar, que pueden alterar la coagulación. (7)

Esto se produce porque la CEC y la cirugía cardiaca inducen una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a un aumento de la coagulación por activación de las cascadas de coagulación como consecuencia del contacto con los sistemas extracorpóreos (por este motivo se hepariniza el circuito). Además se produce un aumento de la fibrinólisis y de la liberación de citoquinas. Los factores que contribuyen al desencadenamiento de la reacción mencionada incluyen: 1) contacto de los componentes celulares y humorales de la sangre con las superficies sintéticas del circuito extracorpóreo; 2) activación de leucocitos y del endotelio después de la reperfusión de los tejidos isquémicos; 3) liberación de endotoxinas por parte de la flora intestinal, y 4) el traumatismo quirúrgico.

Para reducir esta respuesta inflamatoria sistémica y sus consecuencias, se utilizan diferentes agentes, como fármacos tales como la aprotinina, antifibrinolíticos, corticosteroides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la fosfodiesterasa etc... Se sigue investigando el desarrollo de circuitos cada vez más biocompatibles que permitan realizar intervenciones más seguras. (7) (8) (9) (10)

## **B. HEMOSTASIA Y FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN LA COAGULACIÓN.**

### **IMPORTANCIA EN EL PERIOPERATORIO DEL TRASPLANTE CARDIACO:**

Muchos de los pacientes que van a ser intervenidos de trasplante cardiaco están medicados con fármacos que pueden alterar la hemostasia. En estos pacientes es muy importante la evaluación de diversas pruebas de laboratorio en el preoperatorio, como el recuento de plaquetas, el INR (International Normalized Ratio) que es el equivalente al Índice de Quick (IQ) y el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPA).

La transfusión de hemoderivados para la corrección de los trastornos de la hemostasia todavía es, en muchos casos, controvertida, pero parece que sólo estaría indicada en el caso de que existiera una situación de riesgo de sangrado o de sangrado activo.

### **FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HEMOSTASIA**

Es frecuente que los pacientes que van a ser intervenidos quirúrgicamente estén siendo tratados con fármacos con capacidad de alterar de la hemostasia, como antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. Las implicaciones que se derivan del empleo de unos u otros afectan a la hemostasia quirúrgica y la no reversión del efecto de estos puede conllevar, en algunos casos, complicaciones importantes. (11)

### **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS:**

Los antiagregantes plaquetarios (AAP) son fármacos cuyos efectos profilácticos y terapéuticos son importantes en la prevención y tratamiento de la trombosis arterial. Presentan la capacidad de inhibir el proceso de agregación plaquetaria por diferentes mecanismos y según el mecanismo por el que realizan su efecto anticoagulante se clasifican en **3 grupos**:

**1)** Los que actúan como **BLOQUEANTES DE LA ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES (adenosín difosfato (ADP) y Glucoproteínas IIb/IIIa)**. Los más conocidos son Ticlopidina y Clopidogrel, con vida media larga y que alcanzan su pico de actividad a los 3-5 días, produciendo un efecto antiagregante prolongado (7-10 días).

**2) FÁRMACOS QUE INCREMENTAN LA CONCENTRACIÓN DE ADENOSÍN MONOFOSFATO CÍCLICO (AMPc) INTRAPLAQUETARIO.** Destacan el Dipyridamol (con efecto antiagregante moderado, de unas 24 horas de duración), la Prostaglandina I<sub>2</sub> (Epoprostenol) y su análogo Iloprost, utilizados estos dos últimos fármacos por vía intravenosa con un efecto antiagregante breve (< 3 h).

**3) LOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA (COX) PLAQUETARIA.** El más conocido es el Ácido Acetil Salicílico (AAS) y todos aquellos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que inhiben la COX-1. El AAS es el mejor estudiado y su efecto antiagregante se produce al bloquear de forma irreversible la COX-1, por lo que la acción del AAS perdura a lo largo de toda la vida de la plaqueta (7-10 días). Sin embargo, a partir del 3<sup>er</sup> ó 4<sup>o</sup> día ya hay suficiente número de plaquetas como para asegurar una hemostasia adecuada. Los AINEs también producen inhibición de la agregación plaquetaria por un mecanismo similar al AAS, aunque en estos el efecto bloqueante de la COX-1 es reversible, por lo que, una vez eliminado el fármaco, se restituye la función plaquetaria. Además existe una gran diferencia en la capacidad de inhibir la COX-1 entre los distintos AINEs, presentando por lo tanto, importantes diferencias en su acción antiagregante plaquetaria. (12) (13)

#### **HEPARINA NO FRACCIONADA:**

La heparina no fraccionada (HNF) está indicada en la profilaxis antitrombótica, en el tratamiento de la trombosis/enfermedad tromboembólica, en la CEC para cirugía cardíaca y en cirugía vascular, entre otras. Su efecto anticoagulante se ejerce después de unirse a la AT-III, lo que determina la aceleración de su capacidad inhibidora frente a los factores de la coagulación IIa (trombina), Xa y IXa. Se administra por vía endovenosa y su vida media plasmática es de poco más de una hora. Se monitoriza con el TTPA. La protamina puede antagonizar el efecto anticoagulante de este tipo de heparina. (14)

### **HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR:**

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se emplean en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Actúan activando la antitrombina a través de una secuencia única de pentasacárido (14). A diferencia de la HNF, la HBPM no es capaz de formar un complejo heparina-antitrombina-trombina para inhibir a esta última, por lo que la relación de inhibición anti-Xa/anti-IIa que para la HNF es de 1:1, en el caso de las HBPM oscila entre 2:1 y 8:1 (15). La administración trombopprofilaxis con una HBPM no precisa de monitorización y su efecto no se puede revertir con la protamina.

### **ANTICOAGULANTES ORALES:**

Los anticoagulantes orales (ACO) inhiben la gamma-carboxilación de los factores de la coagulación vitamina-k dependientes II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S. Se puede monitorizar analizando el Tiempo de Protrombina (TP), pero actualmente está más estandarizada la monitorización en base al INR (16). Se emplean en los casos en que es necesaria la anticoagulación en pacientes de alto riesgo de desarrollo de trombosis en el torrente sanguíneo: portadores de válvulas cardíacas, pacientes con trombosis o con accidentes cerebrovasculares de repetición, etc... El fármaco más representativo en nuestro medio es el Acenocumarol (Sintrom®), aunque en EEUU es la Warfarina.

### **ACCIONES HEMOSTÁTICAS Y SUSTANCIAS PARTICIPANTES EN LOS DIFERENTES SISTEMAS IMPLICADOS EN LA HEMOSTASIA NORMAL.**

#### **1. CUANDO EL SISTEMA ACTIVADO ES EL ENDOTELIO:**

##### **→ SUSTANCIAS IMPLICADAS EN LA ACCIÓN PROTROMBÓTICA:**

- Factor VIII y de von Willebrand (vW).
- Fibronectina
- Factor activador plaquetario.
- Inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (PAI-I)

##### **→ SUSTANCIAS IMPLICADAS EN LA ACCIÓN ANTITROMBÓTICA:**

- Prostaciclina
- Activador tisular del plasminógeno (t-PA)

## **2. CUANDO EL SISTEMA IMPLICADO SON LAS PLAQUETAS:**

### **→ ADHESIÓN**

### **→ ACTIVACIÓN, SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE SUSTANCIAS PLAQUETARIAS:**

- Gránulos densos: Calcio, serotonina, ADP, adenosín trifosfato (ATP).
- Gránulos  $\alpha$ : fibrinógeno, F-VIII vW, F-V, F-IV, fibronectina, kininógeno de alto peso molecular (HMWK), beta-tromboglobulina...

### **→ AGREGACIÓN:**

- Receptores IIb/IIIa

## **2. CUANDO LOS IMPLICADOS SON LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN:**

### **→ VÍA INTRÍNSECA**

- HMWK, Factor XII, Factor XI, Factor IX, Factor VIIIc

### **→ VÍA EXTRÍNSECA:**

- Tromboplastina, F-VII

### **→ VÍA COMÚN:**

- Complejo activador de la protrombina (CAP): Factor X, Factor V, Calcio, Fosfolípidos.

### **→ FIBRINOFORMACIÓN:**

- Factor II (trombina), Factor I (fibrinógeno), Factor XIII.

## **3. CUANDO LOS IMPLICADOS SON LOS INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN:**

### **→ $\alpha_2$ -macroglobulina**

### **→ $\alpha_1$ -antitripsina**

### **→ Inhibidor de la $C_1$ -esterasa del complemento**

### **→ Cofactor II de la heparina**

### **→ Inhibidor de la vía tisular de la coagulación (Lipoproteína asociada a la inhibición de la coagulación (LACI), inhibidor de la vía extrínseca (EPI))**

### **→ Proteínas C y S + trombomodulina**

#### **4. FIBRINÓLISIS:**

- Plasminógeno
- Plasmina
- Activador tisular del plasminógeno (t-PA)
- Estreptoquinasa, uroquinasa
- Factor XII, Precalicroína, HMWK
- PAI
- Glicoproteína rica en histidina
- $\alpha_2$ -antiplasmina

(11)

**TABLA 2. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS TRASTORNOS DE HEMOSTASIA EN FUNCIÓN DE PRUEBAS DE LABORATORIO:**

TEST DE LABORATORIO	NORMALIDAD	INTERPRETACIÓN DE LA ALTERACIÓN
Recuento de plaquetas	150- 400 x10 <sup>9</sup> /L	Trombocitopenia
T. Protrombina (TP) Índice de Quick INR	12-14 segundos 80-100% 0.85-1	Déficit de factores II, V, VII, X, o tratamiento con ACO.
TTPA	25-30 segundos	Déficit de factores XII, XI, IX, VIII, o tratamiento con heparina sódica.
Tiempo de Trombina (TT)	20-24 segundos	Déficit de factores II, V, X o tratamiento con heparina
Fibrinógeno	1.5-4 g/L	Hiperfibrinogenemia, Disfibrinogenemia
Tiempo de Hemorragia de Ivy	< 9 minutos	Trombopenia, Trombopatía enfermedad de von Willebrand.

**TABLA 3. INDICACIONES GENERALES DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS PARA CORREGIR LOS TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN:**

HEMODERIVADO	INDICACIONES
<b>PLASMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si TTPA &gt; 1.5-1.8 veces el valor control y con persistencia de sangrado.</li> <li>- Para revertir efectos de los ACO.</li> <li>- Tras transfusión masiva si existe sangrado difuso y no se dispone de forma inmediata de TTPA.</li> <li>- Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT).</li> <li>-Indicaciones condicionales: enfermedad hepática, cirugía cardiaca.</li> </ul>
<b>PLAQUETAS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preoperatorio &lt; 50.000/L (en neurocirugía o cirugía de estructuras vasculares de los ojos, &lt; 100.000/L)</li> <li>- Tras transfusión masiva, si &lt; 50.000/L y sangrado difuso.</li> <li>- Si 10.000 – 25.000, según situaciones de riesgo de sangrado.</li> <li>- Tras cirugía cardiaca, si sangrado difuso</li> </ul>
<b>FACTORES ESPECÍFICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores específicos para déficits específicos (hemofilia A, hemofilia B, Enfermedad de vonWillebrand, etc.)</li> <li>- Fibrinógeno si fibrinógeno plasmático &lt; 1-0.7 g/L y sangrado difuso</li> </ul>



### **C. EL COMPLEJO PROTROMBÍNICO.** (2) (18) (20)

Los concentrados de Complejo Protrombínico son productos derivados de plasma humano que contienen los factores de la coagulación II, VII, IX y X, asociados o no con heparina y complejo de proteína C, S y Z. Algunos contienen antitrombina III, dependiendo del producto comercial de que se trate. Estas diferencias de formulación suponen variaciones en el equilibrio hemostático que presentan.

En la actualidad existen varios tipos de concentrados de complejo protrombínico en Europa que difieren entre ellos en las concentraciones de factores que presentan, la presencia o no de heparina en el concentrado, la presencia o no de proteína C y antitrombina y en otros factores como el tipo de eliminación e inactivación, condiciones de preservación o la velocidad a la que se tiene que realizar la infusión.

#### **➔ INDICACIONES DEL COMPLEJO PROTROMBÍNICO:**

Entre las indicaciones terapéuticas admitidas destacan: (2)

- Tratamiento de deficiencias hereditarias de factores de la coagulación IX, II, VII y/o X aislados o combinados.
- Deficiencias adquiridas de la coagulación que requieren cirugía urgente o presentan episodios hemorrágicos que comprometen la vida del paciente, durante el tratamiento oral con anticoagulantes cumarínicos.
- Episodios hemorrágicos causados por sobredosis de anticoagulantes orales.
- Hemorragias debidas a insuficiencia de vitamina K.
- Profilaxis de hemorragia en situaciones preoperatorias en pacientes anticoagulados con fármacos antivitaminas K.
- En pacientes sometidos a cirugía cardíaca que se encuentren previamente anticoagulados con acenocumarol o warfarina.

Existen unas indicaciones no establecidas, que serían aquellas situaciones de urgencia en las que se precisara una rápida reversión de la anticoagulación, en pacientes a los que no se les puede administrar grandes cantidades de fluidos y en aquellos en los que las posibles complicaciones del tratamiento serían asumibles, como son la hemorragia

masiva o el sangrado microvascular en pacientes postquirúrgicos que no responden a tratamiento con plasma fresco congelado y plaquetas.

#### ➔ POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la alteración de la función hemostática, de la localización y gravedad de la hemorragia y de la situación clínica del paciente.

La cantidad de complejo protrombínico que se debe administrar y la frecuencia de administración dependerá de la eficacia clínica en cada caso individual, aunque como indicación se debe tener en cuenta que para situaciones que requieran cirugía urgente o sangrado activo en las que el INR sea mayor de 5, la dosis adecuada sería de 30UI/kg y en casos en los que el INR sea menor de 5 la dosis sería de 15UI/kg, según indican las guías actuales, como el British Committee for Standards Haematology.

Los complejos de factores protrombínicos deben administrarse mediante inyección intravenosa lenta, y realizan su acción en 10-30 minutos tras su administración, con una duración del efecto de 6-8 horas (por lo que puede ser necesario repetir la dosis según la duración de la cirugía o la evolución del paciente). Su uso debe acompañarse de la administración conjunta de vitamina K.

#### ➔ COMPLICACIONES:

- Accidentes trombóticos ➔ Se debería evitar su uso en cirugía de revascularización coronaria.
- Formación de anticuerpos.
- Reacciones adversas: hipertensión arterial (1%), cefalea (1%), aumento de las transaminasas (1%), quemazón en el sitio de inyección, seropositividad para el Parvovirus B19.

#### ➔ CONTRAINDICACIONES:

- Reacciones alérgicas conocidas.
- Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
- Enfermedad tromboembólica arterial reciente
- Alto riesgo de CID.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

### 1. Objetivo principal:

- i. Valorar la eficacia del complejo protrombínico en la reversión de la anticoagulación proporcionada por los anticoagulantes orales en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante cardiaco.

### 2. Objetivos secundarios:

- ii. Evaluar la dosis de complejo protrombínico utilizada según el grado de anticoagulación que presentaban antes de ser sometidos al trasplante (INR)
- iii. Evaluar la existencia de efectos secundarios derivados del uso de complejo protrombínico.

# **MATERIAL Y MÉTODOS:**

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de trasplante cardiaco en el H. U. La Fe en el año 2009.

## **POBLACIÓN A ESTUDIO:**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes intervenidos de trasplante cardiaco en el Hospital Universitario La Fe durante el año 2009 en tratamiento preoperatorio con Acenocumarol.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Menores de 16 años.
- Pacientes trasplantados cardiacos sin tratamiento preoperatorio con Acenocumarol.
- Aquellos pacientes que aún llevando tratamiento preoperatorio con Acenocumarol, estuvieron ingresados en el hospital previo al trasplante el tiempo suficiente para realizar el paso a heparina.

## **MATERIAL:**

Se seleccionaron las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados cardiacos en el H. U. La Fe en 2009 y se analizaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión en este estudio.

Para la recogida de datos se definieron las siguientes variables:

- INR preoperatorio.
- INR post-administración de complejo protrombínico.
- INR pasadas 24 horas del trasplante cardiaco.
- Número de viales de complejo protrombínico (UCPP) administradas.

Del mismo modo se tuvieron en cuenta otras variables que podrían modificar la hemostasia del paciente, como son:

- Sangrado activo durante la intervención y posteriormente a ella, que se valoró analizando los hematocritos preoperatorio, intraoperatorio y postquirúrgico.
- Tiempo de CEC.
- Número de unidades de plasma transfundidas (UPFC).
- Número de unidades de sangre (UCH) transfundidas intraoperatoriamente.
- Transfusión de otros hemoderivados.

### **MÉTODO:**

Para la recogida de datos y el análisis estadístico de los mismos, se elaboró una base de datos utilizando el programa SPSS Inc, Chicago, IL recogiendo número de historia clínica, edad, sexo, diagnóstico, asistencia ventricular (ECMO) preoperatoria o no y necesidad de ECMO tras el trasplante, valor de la escala de APACHE II, éxitos en Reanimación o no, INR y hematocrito (Hto) preoperatorio, intraoperatorio y a las 24 horas del trasplante, dosis de complejo protrombínico que se administraron, y la transfusión de hemoderivados que se realizó. Se recogieron los datos de todos los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en el Hospital Universitario La Fe en 2009 y posteriormente se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión en el estudio para realizar un análisis más exhaustivo de estos pacientes.

Se definió como sangrado leve aquel que supuso una pérdida menor del 30% de la volemia, mientras que un sangrado grave fue aquel que supuso una pérdida mayor del 35 % de la volemia.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

El análisis estadístico fue realizado mediante SPSS 17 (SPSS Inc. Chicago, IL). Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Las diferencias se analizaron mediante un análisis de la varianza (ANOVA). Las variables categóricas se presentan en porcentaje y se compararon mediante el test de Chi cuadrado. La correlación de variables cuantitativas se realizó mediante el test de Pearson.

Para realizar la prueba de asociación, se calculó la diferencia entre el INR preoperatorio y el intraoperatorio y la diferencia entre el INR preoperatorio y el postoperatorio, con el fin de detectar si las reducciones en los niveles del INR tenían relación con la administración UCPP y UPFC, o con la magnitud del sangrado o el tiempo CEC.

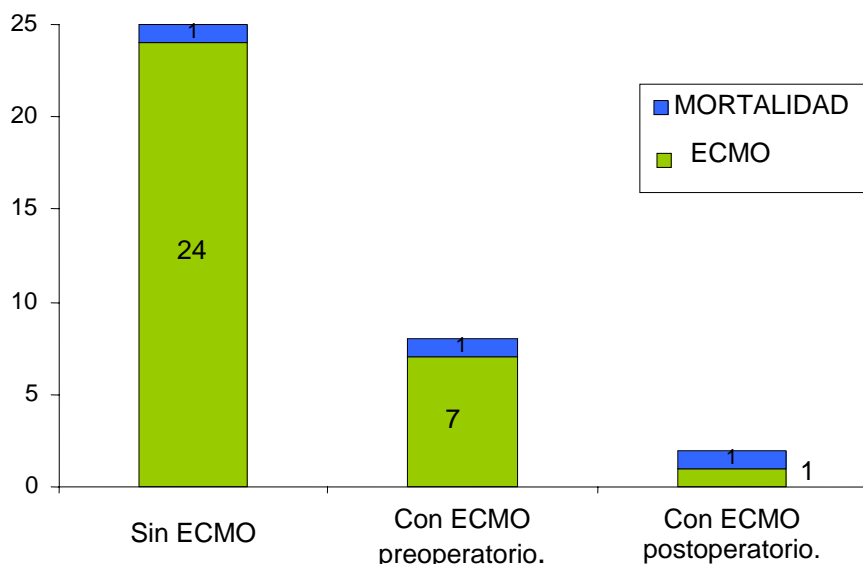
## **RESULTADOS**

En 2009 se realizaron 35 trasplantes cardiacos en el Hospital Universitario La Fe, de los cuales 9 (26%) eran mujeres y 26 (76%) hombres. La media de la edad en hombres fue  $55.5 \pm 10.2$  años, mientras que en mujeres  $46.7 \pm 8.2$ . El APACHE II fue de  $21.7 \pm 7.7$ , lo que se corresponde con una mortalidad esperada del 40%.

De los 35 pacientes trasplantados, 16 (45%) lo fueron por miocardiopatía dilatada, 14 (40%) por cardiopatía Isquémica, 3 (9%) por miocardiopatía hipertrófica y 2 (6%) por otras patologías. Veinticinco pacientes (71%) no precisaron asistencia ventricular (ECMO), 8 (23%) fueron trasplantados con ECMO preoperatorio y 2 (6%) precisaron ECMO por disfunción ventricular tras el trasplante cardiaco.

En los veinticinco casos en que no se requirió ECMO, únicamente falleció un paciente (4%), de los 8 pacientes con ECMO preoperatorio falleció un paciente (13%), mientras que de los 2 pacientes que requirieron ECMO en el postoperatorio uno de ellos falleció (50%), ver figura 1.

**FIGURA1. ASOCIACIÓN ENTRE NECESIDAD DE ECMO Y MORTALIDAD EN REANIMACIÓN.**



Las características demográficas se muestran en la Tabla 4.

**TABLA 4: DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS ENTRE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON COMPLEJO PROTROMBÍNICO Y LOS QUE NO LO RECIBIERON.**

<i>DEMOGRAFÍA</i>		<i>Sin UCCP</i>	<i>Con UCCP</i>	<i>P</i>
<b>Edad</b>		56, 67 ± 8,22	54, 1 ± 13,3	NS
<b><u>SEXO:</u></b>	<b>hombres</b>	15 (71%)	11 (79%)	P=0,04
	<b>mujeres</b>	6 (28%)	3 (21%)	P=0,04
<b>Apache II</b>		17,1 ± 5,4	21,6 ± 9,7	NS
<b><u>ETIOLOGÍA:</u></b>				
<b>M. Dilatada</b>		9 (43%)	7 (50%)	NS
<b>M. Isquémica</b>		11(52%)	3 (21%)	P=0,001
<b>M. Hipertrofica</b>		0	3 (21%)	NS
<b>Otras</b>		1 (5%)	1 (8%)	NS
<b>No ECMO</b>		16 (76%)	9 (65%)	NS
<b>ECMO preoperatorio.</b>		5 (24%)	3 (21%)	P=0,01
<b>ECMO postoperatorio.</b>		0	2 (14%)	NS

Las variables que hacen referencia a la hemostasia y sangrado se muestran en la tabla 5.



**TABLA 5: DIFERENCIAS EN RELACIÓN A LA HEMOSTASIA Y SANGRADO ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES QUE RECIBIERON UCPC Y EL GRUPO DE PACIENTES QUE NO LO RECIBIERON:**

	Sin UCPC (n=21)	Con UCPC (n=14)	P
<b>Hto pre</b>	40 ± 6,1	41,6 ± 6,4	P=0,02
<b>Hto post</b>	30,9 ± 5,4	27, 9 ± 4,3	NS
<b>INR pre</b>	1,30 ± 0,4	2,8 ± 0,9	P=0,001
<b>INR post</b>	1,30 ± 0,3	1,78 ± 0,4	P=0,004
<b>Sangrado grave</b>	6 (28%)	7 (50%)	NS
<b>Sangrado leve</b>	6 (28%)	5 (36%)	P= 0,028
<b>No sangrado</b>	9 (44%)	2 (14%)	P=0,04
<b>UCH</b>	3,26 ± 2,4	2,86 ± 1,87	NS
<b>UPFC</b>	1,47 ± 1,1	2,36 ± 0,93	P=0,01
<b>Otros hemoderivados</b>	10 (48%)	10 (71%)	NS
<b>Tiempo CEC</b>	144,3 ± 34,04	159,5 ± 86,1	NS

En el grupo que recibió UCPC se observó que el INR medio preoperatorio de los pacientes analizados fue de  $2.78 \pm 0.91$ . Este INR pasó a ser de  $1.98 \pm 0.47$  de media en el intraoperatorio, y de  $1.78 \pm 0.41$  en el postoperatorio ( $P < 0.05$ ). El número medio de viales de UCPC que se administraron por paciente fue de  $2.28 \pm 1.07$ . No se pudo realizar una asociación estadísticamente significativa entre el número de viales de UCPC administrados y la mejoría de INR. El número medio de UPFC administradas fue de  $2.36 \pm 0.93$ . Asimismo, no hubo asociación estadísticamente significativa entre INR y UPFC. No se pudo demostrar una asociación estadísticamente significativa entre niveles aceptables de INR y sangrado leve o valores alargados de INR con sangrado relevante. La caída media de hematocrito durante el trasplante fue del 29% entre preoperatorio e intraoperatorio (10 puntos de hematocrito) y del 32% (equivalente a aproximadamente 14 puntos de hematocrito) entre preoperatorio y postoperatorio. El tiempo de CEC medio fue de  $159.5 \pm 86.1$  minutos. Se realizó un estudio de correlación de Pearson, que mostró que a mayor tiempo de CEC mayor era el nivel de INR, aunque estos resultados no resultaron estadísticamente significativos.

En relación a las **complicaciones postoperatorias**, la tabla 6 las describe diferenciadas en trasplantados que recibieron UCPP para revertir anticoagulación y aquellos que no recibieron UCPP. Las principales complicaciones fueron respiratorias (principalmente hipoxemias secundarias a trastornos de la mecánica ventilatoria que mejoraron con la utilización de periodos de ventilación mecánica no invasiva), arritmias cardíacas postoperatorias (tipo fibrilación auricular y flutter auricular en todos los casos excepto 1 caso de fibrilación ventricular) y complicaciones de sangrado postoperatorio. Sólo se presentaron complicaciones neurológicas (tipo desorientación) en 3 pacientes (8%). No se presentó ningún caso de trombosis asociada a la administración de UCPP.

**TABLA 6: COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON UCPP Y LOS QUE NO LO RECIBIERON.**

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS:	PACIENTES QUE NO RECIBIERON UCPP:	PACIENTES QUE RECIBIERON UCPP:	P
SIN COMPLICACIONES:	6 (28%)	4 (29%)	NS
COMPLICACIONES RESPIRATORIAS:	10 (48%)	5 (36%)	NS
COMPLICACIONES RENALES:	5 (24%)	6 (43%)	P=0,03
ARRITMIAS CARDIACAS:	6 (28%)	6 (43%)	NS
COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS:	7 (33%)	3 (21%)	NS
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS:	3 (14%)	0	P=0,001
EXITUS:	0	3 (21%)	P=0,01

## **DISCUSIÓN:**

El trasplante cardiaco es una práctica habitual en España. Las principales patologías que presentan los pacientes que van a ser sometidos a trasplante cardiaco son la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada. Muchos de los pacientes que presentan estas patologías requieren tratamiento con anticoagulantes orales, que es necesario revertir de forma urgente cuando se dispone de un órgano compatible (ya que la cirugía del trasplante es, por definición, cirugía urgente.)

Es de gran relevancia a este respecto el hecho de que estos pacientes suelen encontrarse en un estado de insuficiencia cardiaca grave, en la que una sobrecarga de fluidos podría tener importantes repercusiones a nivel hemodinámico. Revertir la anticoagulación con transfusión de plasma fresco congelado (para lo que se requieren una media de 15 ml/kg de peso) podría suponer un riesgo para el paciente por la insuficiencia respiratoria que podría producirse secundaria al aumento de volumen intravascular y al consecuente posible desarrollo de edema agudo de pulmón. (19)

En este contexto el complejo protrombínico supone una alternativa al plasma fresco congelado o una buena asociación a éste para disminuir las dosis de plasma necesarias, ya que tiene un efecto rápido y aporta escaso volumen. La eficacia del complejo protrombínico ha sido demostrada en numerosos estudios (2, 18, 19) sin embargo, en todos se describe la inexistencia de estudios que evalúen la eficacia de este en comparación con la administración de plasma en la reversión de los anticoagulantes orales, y las posibles diferencias que podrían existir en cuanto a efectos secundarios.

Además, también se insiste en la literatura consultada en la necesidad de individualizar las dosis de tratamiento, teniendo en cuenta el peso del paciente, la relevancia del sangrado y el estado de la hemostasia del enfermo, evaluada en función del INR (19).

Por otro lado, son muchos los factores que participan en el sangrado perioperatorio y en las alteraciones hemostáticas que se asocian a la cirugía cardiaca. El sistema de circulación extracorpórea, la hipotermia, la isquemia, la activación de mediadores

inflamatorios, las alteraciones plaquetarias, el tratamiento previo con antiagregantes y o anticoagulantes, la politransfusión y la fluidoterapia y el sangrado que conlleva el acto quirúrgico, van a conducir a un estado de disfunción y de coagulopatía de consumo que requerirá la utilización de todas las medidas terapéuticas posibles para evitar el sangrado peri y postoperatorio y una correcta evolución de estos pacientes. (9, 10, 19, 21)

Los datos más relevantes de nuestro estudio son que a pesar que el nivel de reducción de INR tras la administración de UCCP fue relativamente escaso, el porcentaje de complicaciones hemorrágicas de este subgrupo no presentó diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes que no recibió UCCP. Ello sugiere que la administración de UCCP puede ser una buena alternativa a la administración de plasma fresco.

En el grupo de pacientes que se han incluido en este estudio se ha podido demostrar estadísticamente la mejoría del INR secundaria a la administración de UCCP, sin embargo no se ha podido realizar una asociación estadísticamente significativa entre el número de UCCP administradas y el grado de mejoría del INR, debido a la variabilidad individual antes descrita. Asimismo, no se ha podido demostrar la asociación entre administración de UPFC y normalización de INR. Nos parece relevante que a pesar que la reducción del INR fue modesta, manteniendo un INR alargado no ha podido demostrarse la asociación con sangrado relevante, de la misma manera que un INR normalizado no necesariamente se ha asociado a sangrado escaso. Además los pacientes que recibieron UCCP, a pesar de presentar un porcentaje superior de sangrado grave de forma no significativa, tampoco requirieron un mayor número de transfusiones.

La caída del hematocrito desde el preoperatorio al postoperatorio fue importante, lo cual justifica el elevado porcentaje de transfusión de estos pacientes y confirma que una de las principales complicaciones son el sangrado, que se consideró grave en la mitad de los pacientes y leve en un tercio.

Todo ello puede deberse a que, como se ha citado en la introducción y como se describe en toda la literatura consultada, en la cirugía cardíaca hay muchos factores que “per se” van a repercutir en la hemostasia, como son la hipotermia, la CEC, la politransfusión etc... y esta repercusión es aún mayor en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante cardíaco, ya que en la mayoría de las ocasiones están siguiendo tratamientos crónicos con fármacos antiagregantes o anticoagulantes que también van a alterar el proceso de la coagulación. En nuestra opinión sería necesaria una muestra mucho mayor para obtener resultados estadísticamente significativos. Estos datos concuerdan con lo descrito en la bibliografía consultada, donde se insiste también en la necesidad de realizar estudios con mayores tamaños muestrales, ya que ésta es la mayor limitación de los estudios disponibles. La existencia de pocos estudios con un tamaño muestral adecuado, probablemente se deben a que la indicación de UCPP para la reversión de los anticoagulantes orales es relativamente reciente (19).

Pese a que la trombosis es la principal complicación tras la administración de UCPP descrita en la literatura, en ninguno de los pacientes en los que se administraron UCPP en el Hospital U. La Fe se presentaron complicaciones trombóticas.

Destacan como principales causas de trasplante cardíaco, la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía isquémica, al igual que lo que encontramos descrito en la literatura. Dentro de las complicaciones postoperatorias, el sangrado y la insuficiencia respiratoria fueron las más relevantes.

Más allá de la hemostasia, destaca en el grupo general de los trasplantados en 2009 que la mortalidad esperada según APACHE II fue muy inferior a la mortalidad real presentada durante el ingreso en la Unidad. Hay que decir que el APACHE II puede ser una escala no muy fiable para establecer la mortalidad esperada en determinados subgrupos de pacientes, especialmente aquellos con problemas predominantemente cardiológicos.

La mortalidad, como cabía esperar, fue mayor en el subgrupo de pacientes que requirieron de asistencia ventricular, ya que los dispositivos de ECMO están indicados en situaciones de fallo cardíaco refractario a tratamiento médico (23) y por lo tanto estos pacientes fueron trasplantados en una situación crítica de deterioro cardíaco terminal. La mortalidad fue máxima en aquellos pacientes que requirieron ECMO postoperatoriamente, ya que esta situación se asocia a una mala función ventricular post-trasplante, y a un tiempo de estancia prolongado en la unidad, mayor asociación a tratamiento con catecolaminas, hemoderivados, etc...

En resumen, tras estudiar de forma retrospectiva a los pacientes sometidos a trasplante cardíaco que recibieron UCPP para revertir su estado de descoagulación podemos concluir que puede ser una alternativa eficaz a la administración de UPFC en aquellos pacientes en los que la sobrecarga de volumen pueda prever complicaciones de tipo hemodinámicas.

## **CONCLUSIÓN:**

El Complejo Protrombínico puede ser una alternativa a la transfusión de plasma en la reversión de la anticoagulación proporcionada por el tratamiento con anticoagulantes orales, siendo una alternativa eficaz, rápida y segura.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. – Dennis SL. Trasplante de corazón y circulación asistida a mediano y largo plazo. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS editores. Harrison: Principios de Medicina Interna.
2. -Alonso L. El trasplante cardiaco en España. Organización y resultados. Rev Esp Cardiol 2000; 53(supl 1): 39-52.
3. –Samama C.M. Prothrombin complex concentrates: a brief review. Eur J Anaesthesiol 2008 oct; 25 (10): 784-9.
4. - Guidelines on the management of massive blood loss. British committee for standards in Haematology. D. Stainsby, S. MacLennan, D. Thomas, J. Isaac and P. J. Hamilton. BJH 135, 634-641.2006 dy. N Engl J Med 2000; 342: 647-648.
5. –Ubilla M., Mestrobuni S., Martín A., Cordero A., Alegría E., Govira J.J. Heart transplant. An. Sist. Sanit. Navar. 2006; vol 29: suplemento 2: 63-78.
6. – Alonso-Pulpón L; Almenar Crespo M., Silva L., Segovia J., Manito N. Guías de actuación de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardiaco y de corazón-pulmones. Rev Esp Cardiol 1999, 52:821-39.
7. – Mangano C.M., Hill L., Cartwright C.R., et al. Cardiopulmonary by pass and the anesthesiologist. In: Kaplan J.A., ed. Cardiac anesthesia, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders.
8. – Larach DR and Gibas NM. Anesthetic management during cardiopulmonary by pass. In: Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP, et al, eds. A practical approach to cardiac anesthesia. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:191-220.
9. – Reyes A., Milina F.J.Circulación extracorporeal. En: Luna P. Anestesia cardiovascular. McGraw-Hill; 2005:313-328.
10. – Pintar T., Collar C.D. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary by pass. Anesthesiol Clin North America 2003; 21(3): 453-64.
- 11.- Llau J.V., García-Pérez M.L., Aragón S. Hemostasia intraoperatoria. En: Torres LM, editor. Tratado de Anestesia y Reanimación. Arán S.A., Madrid 2009. Pp:1491-1518.
- 12.- Samama CM, Bastier O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French



Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001.-Summary Statement. Can J Anesth. 2002; 49: S26-S35.

13. - Lecompte T, Hardy JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. Can J Anesth 2006; 53: S103-S112.

14. – Hirsh J., Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anad SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight-heparin. Mechanism of action, pharmacocynetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119 (suppl 1):64S-94S.

15. –Llao JV. Heparinas de bajo peso molecular. En: Llao JV (Ed.) Tratado de hemostasia y medicina transfusional perioperatoria. Arán SL. Madrid 2003. Pp: 133-142.

16. – Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hyleck E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Chest 2004; 126: 204S-233S.

17. - Llao JV, Tornero F, Pérez-Solaz A. Transfusión sanguínea y técnicas de autotransfusión. En: Torres LM, editor.

Tratado de Anestesia y Reanimación. Arán SA, Madrid 2001. Pp: 1539-1574.

18.- Grobler C, Callum J, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. Can J Anaesth. 2010 Jan 15.

19. - Dickneite G, Pragst I. Prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma for reversal of dilutional coagulopathy in a porcine trauma model. Br J Anaesth. 2009 Mar, 102(3):345-54.

20. - Kaspereit F, Hoffmann S, Pragst I, Dickneite G. Prothrombin complex concentrates mitigates diffuse bleeding after cardiopulmonary bypass in a porcine model. Br J Anaesth. 2010. Aug 17.

21. – Cugno M, Mari D, Meroni PL, Gronda E, Vicari F, Frigerio M. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advance heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation. Br J Haematol. 2004 Jul, 126 (1): 85-92.

22.- Leff JD, Shore-Lesserson L. Left ventricular assist devices: an evolving state of art. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Mar, 14(1): 21-3.

23.-Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. Am J Hematol. 2008 Feb;83(2):137-43.

24.-Levy JH, Tanaka KA, Dietrich W. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists. Anesthesiology. 2008 Nov; 109(5):918-26.

25. -Fraser TA, Corke CF, Mohajeri M, Stevenson L, Campbell PJ. A retrospective audit of the use of Prothrombinex-HT for refractory bleeding following adult cardiac surgery. Crit Care Resusc. 2006 Jun; 8(2):141-5.
- 26.- Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusión in cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2006 Dec; 82(6): 2323-34.
- 27.- Perioperative blood transfusión for elective surgery. Scottish Intercollegiate guidelines network. A national clinical guideline. Oct 2001.