

ARTICULOS ORIGINALES

TRASTORNOS HEMOSTATICOS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE CORAZON CON CIRCULACION EXTRACORPOREA. CENTRO CARDIOVASCULAR COLOMBIANO CLINICA SANTA MARIA MEDELLIN

N.M. Cardona C.*

PALABRAS CLAVES: *Circulación Extracorpórea; Fibrinólisis; Coagulación Intravascular diseminada (CID)*

RESUMEN

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea sufren alteraciones hemostáticas como consecuencia del procedimiento practicado; éstas pueden manifestarse como sangrados profusos que ponen en peligro la vida del paciente. Las causas más frecuentes de sangrado reportadas en la literatura son: Trombocitopenia, Trombocitopatías, Consumo de Factores de coagulación, Fibrinólisis y Coagulación Intravascular Diseminada (CID). En nuestro medio son desconocidas las causas de sangrado en estos pacientes lo cual motivó la realización del presente trabajo observacional, descriptivo y prospectivo. Se evaluaron desde el punto de vista hemostático 40 pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea en la Clínica Santa María de Medellín en el periodo comprendido entre Noviembre de 1989 y Abril de 1990. Los parámetros evaluados fueron: Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Hto), Recuento Plaquetario, Tiempo de Sangría, Tiempo de Trombina (TT), Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT), Tiempo de Protrombina (PT), Retracción de Coágulo, Fibrinógeno, Factor VIII, Factor V, Factor de Von Willebrand, Antitrombina III, Alfa 2 Antiplasmina, Plasminógeno, Heparina y Productos de Degradación del Fibrinógeno (PDF). Estos exáme-

nes fueron realizados en cuatro periodos: Prequirúrgico, Postquirúrgico inmediato, 2 y 12 horas Postquirúrgicas.

El comportamiento general de los parámetros evaluados fue una disminución brusca de los niveles en el periodo Postquirúrgico con una tendencia a la mejoría en los periodos posteriores.

Doce pacientes (30%) presentaron sangrado importante en algún periodo Postquirúrgico, 7 de ellos en las dos primeras horas y 3 requirieron reintervención quirúrgica (7.5%), pues no cedieron a tratamiento médico.

El sangrado de los pacientes se debió a consumo de Factores V y VIII, fibrinólisis, trombocitopenia y trastornos plaquetarios, ninguno de ellos por Coagulación Intravascular Diseminada (CID), ni por sobredosificación e inadecuada neutralización de heparina.

SUMMARY

Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass causes hemostatic alterations in the patients. They present profuse bleeding perilous to life.

The most frequent causes of bleeding reported in the medical literature are: Platelet functional alterations, thrombocytopenia, decreased levels of coagulation factors, fibrinolysis and disseminated intravascular coagulation (DIC).

In Colombia, the causes of bleeding in this patients are unknown; for this reason we did this observational, descriptive and prospective investigation.

* Dra. Nora María Cardona C.
Residente de Laboratorio Clínico
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín - Colombia

Fourty patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass were evaluated for changes in coagulations status at Clínica Santa María de Medellín, from November/1989 to April/1990.

Quantification of hemoglobin, hematocrit, platelets recount, bleeding time, thrombin time (TT), prothrombin time (PT) partial thromboplastin time (PT), prothrombin time (TPT), clot retraction, fibrinogen, factor V, factor VIII, factor Von Willebrand, antithrombin III, alpha 2 antiplasmin, plasminogen and fibrin split products (FSP) were evaluated during the preoperative period, the immediat postoperative period, 2 and 12 hours postoperatively. These laboratory test decreased immediat postoperative period.

Twelve patients (30%) presented importan bleeding in postoperative period, 7 in the two first hours. In three cases (7.5%) a second surgery was necessary.

The patients were bleeding because of decreased factos V and VIII, fibrinolysis, thrombocytopenia and platelet alterations. No cases presented disseminated intravascular coagulation, rebound and inadequate neutralization of heparine.

KEY WORDS

- Cardiopulmonary bypass
- Fibrinolysis
- Disseminated Intravascular Coagulation.

INTRODUCCION

La cirugía de corazón con circulación extracorpórea trae como consecuencia alteraciones hemostáticas múltiples; éstas, debidas al trauma ocasionado por el paso de la sangre a través del circuito de perfusión extracorpórea.

Este trauma es consecuencia del cambio de flujos, de turbulencia y del contacto de las células con superficies diferentes al endotelio, que pueden desencadenar las vías de la coagulación y de la fibrinolisis, además de propiciar la adhesión plaquetaria y su degranulación (1).

En la literatura médica mundial existen múltiples trabajos que evalúan las causas de sangrado en los pacientes sometidos a este tipo de cirugía. En algunos de ellos se han descrito causas como son la trombocitopenia y trombocitopatías (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), el consumo de los factores de la coagulación (1, 10, 11, 12, 13, 14), incremento de la fibrinolisis (1, 2, 10, 14, 15, 16, 14) coagulación intravascular diseminada (1, 17, 18), dis-

función plaquetaria (19) inadecuada neutralización y sobredosis de heparina (1, 13, 17, 20, 21, 22).

Además de estas causas hemostáticas, también se han descrito con frecuencia el sangrado debido a defectos de hemostasia en el campo quirúrgico (23). Con la heterogeneidad de causas encontradas en los diferentes sitios de referencia, resulta un tanto arriesgado tomar partido por una causa única de sangrado basándonos en experiencias realizadas en otras partes del mundo.

Este tipo de cirugía se practica cada día de manera más rutinaria en nuestro medio, siendo necesario familiarizarnos con estos fenómenos hemostáticos e identificando concretamente la(s) causa(s) de sangrado en los pacientes intervenidos en una Institución como el Centro Cardiovascular Colombiano que atiende el mayor volumen de pacientes de este tipo en Medellín.

Este trabajo se realizó con el fin de aclarar estos interrogantes, y mejorar en última instancia el manejo y tratamiento, evitando así las reintervenciones quirúrgicas que puedan ser innecesarias.

MATERIALES Y METODOS

En el Centro Cardiovascular Colombiano Clínica Santa María de Medellín, en el período comprendido entre noviembre de 1989 y abril de 1990, se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo. Se tomaron en forma secuencial de ingreso, un total de 56 pacientes de diferente edad y sexo que iban a ser sometidos a cirugía de corazón con circulación extracorpórea; se excluyeron pacientes menores de 7 años, por considerar que el número y el volumen de sangre requerido por las muestras era excesivo para su superficie corporal. De estos 56 pacientes se descartaron 16 por falta de alguna de las muestras requeridas para el estudio.

Las características demográficas de los pacientes que fueron descartados, son similares a las de los pacientes que fueron incluidos en el estudio; a excepción de una paciente de 36 años, de sexo femenino y raza negra, que presentaba como enfermedad de base una anemia de células falciformes.

Los pacientes fueron sometidos a este tipo de cirugía, por diferentes causas:

- Revascularización Coronaria
- Reemplazo valvular

- Corrección de anomalías congénitas, y
- Corrección de un haz aberrante en un síndrome de Wolf Parkinson White.

Como instrumento para recolección de la información se utilizó la historia clínica que se elaboró a cada paciente, en la cual se incluyeron todos los datos considerados importantes para el análisis de los trastornos hemostáticos. Se interrogó en forma específica por el uso dentro de los tres días previos a la cirugía de las siguientes drogas: dipiridamol, aspirina, furosemida, penicilina, digitálicos y otros.

En todas las intervenciones se utilizó un equipo de circulación extracorpórea marca Sarns y oxigenadores de burbuja de la casa Baxter (Bently), los cuales fueron purgados con cristaloides (Hartman y Dextrosa 5%).

A cada paciente se le tomaron 4 muestras de sangre en diferentes períodos: prequirúrgico, postquirúrgico inmediato, 2 y 12 horas postquirúrgicas. Además se registró estrictamente su estado hemodinámico, se contabilizó el sangrado por sonda a tórax desde el momento postquirúrgico inmediato hasta las 12 horas y el tipo y cantidad de reemplazo hemático que se le transfundió a cada paciente.

Las muestras fueron tomadas de las líneas arteriales, descartando siempre los primeros 4 ml. de sangre. Se utilizó como anticoagulante citrato de sodio al 3.8% en proporciones de 1:9, luego se centrifugó a 2000 r.p.m. por 20 minutos y se separó el plasma en tubos plásticos para su proceso inmediato o su preservación a -20°C.

Los exámenes de laboratorio realizados a cada paciente en cada uno de los 4 períodos fueron:

Hemoglobina, Hematocrito Recuento Plaquetario, Tiempo de Sangría, Tiempo de Trombina, Tiempo de Protrombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina, Fibrinogeno, Productos de Degradación del Fibrinogeno, Plasminogeno, Alfa 2 Antiplasmina, Antitrombina III, Heparina, Factor VIII, Factor V, Factor de Von Willebrand, Retracción del Coagulo.

Como sangrado importante se consideró el > 100 mL/hora en cualquier período postquirúrgico. (17).

Los resultados obtenidos fueron tabulados y se les practicó análisis estadístico descriptivo; prueba de varianza (ANOVA), "t de Student", prueba de Fisher de 2 colas, regresión lineal y prueba de Newman Keuls, con un alfa de seguridad del 95%. Estas pruebas estadísticas fueron realizadas en los programas de computador Epistat y Primer.

RESULTADOS

Las características principales de los 40 pacientes estudiados fueron las siguientes: 28 (70%) eran hombres y 12 (30%) mujeres.

El promedio de edad de estos pacientes fue de 48.7 años, siendo la mínima edad de 7 años y la máxima de 74.

Del total de pacientes, se les practicó cirugía de revascularización coronaria a 27 (67.5%), 22 hombres y 5 mujeres; a 9 (22.5%), 4 hombres y 5 mujeres, reemplazo valvular; a 3 (7.5%), 2 hombres y una mujer, corrección de una malformación congénita y a 1 mujer (2.5%) corrección de un haz aberrante en un síndrome de Wolf Parkinson White (WPW).

En ninguno de los pacientes se encontraron antecedentes personales de sangrado; con respecto a otros antecedentes de importancia, 15 eran fumadores, 7 hipertensos, 5 referían ingesta de alcohol, 4 presentaban hipercolesterolemia, y 3 tenían antecedentes de fiebre reumática no activa como enfermedad de base.

Ninguno tuvo al examen físico signos de sangrado en mucosas ni en piel.

Todos los pacientes ingirieron dentro de los tres días previos a la cirugía, por lo menos un medicamento de los que han sido asociados a trastornos plaquetarios tipo disfunción y trombocitopenia: aspirina, dipiridamol, coumadin, heparina, digitálicos, penicilina, furosemida, y otras (24, 25, 26).

Se encontró un valor estadísticamente significativo al comparar la ingesta de dipiridamol y la presencia de sangrado importante, ($p = 0.017$).

Las ingestas de las demás drogas no tenían significancia estadística con respecto al sangrado. Se encontró una $p = 0.72$ (no significativa) cuando se comparó la ingesta de aspirina con el sangrado total.

El seguimiento de los pacientes por el Laboratorio, permitió visualizar los cambios hemostáticos sufridos en 4 períodos consecutivos (prequirúrgico, postquirúrgico inmediato, 2 y 12 horas postquirúrgicas) y considerados como críticos en la evolución y recuperación del paciente.

Hubo cambios estadísticamente significativos entre los niveles prequirúrgicos y postquirúrgicos en los siguientes parámetros:

- Hemoglobina ($p < 0.00000001$)
- Hematocrito ($p < 0.00000001$)
- Recuento Plaquetario ($p < 0.00000001$)
- Tiempo de Sangría ($p = 0.0002023$)
- Tiempo de Protrombina ($p = 0.0048558$)
- Fibrinógeno ($p < 0.00000001$),
- Productos de Degradación del Fibrinógeno ($p < 0.0062671$)
- Plasminógeno ($p = 0.0123$)
- Antitrombina III ($p = 0.0126$)
- Factor V ($p = 0.0005$).

El período postquirúrgico inmediato mostró los niveles más bajos de todos los parámetros estudiados. (Gráficos 1 y 2).

GRAFICO 1

VARIACION DEL RECUENTO PLAQUETARIO Y EL TIEMPO DE SANGRIA EN LOS DIFERENTES PERIODOS EVALUADOS. CIRUGIA EXTRACORPOREA. CLINICA SANTA MARIA, 1990

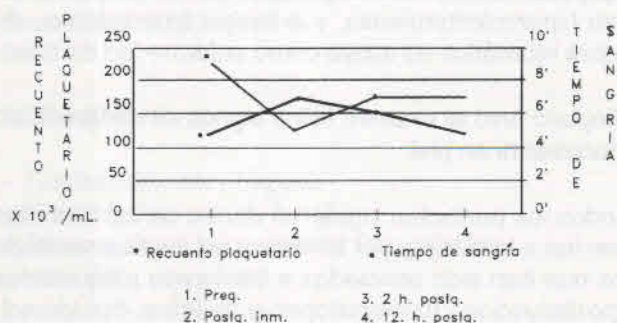
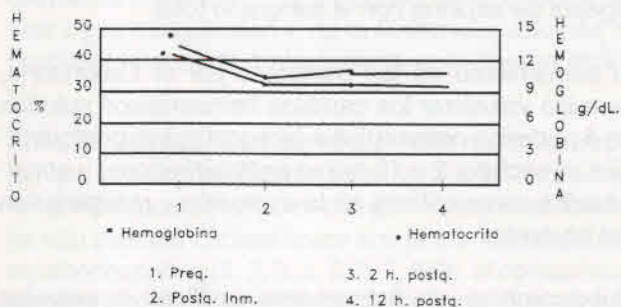


GRAFICO 2

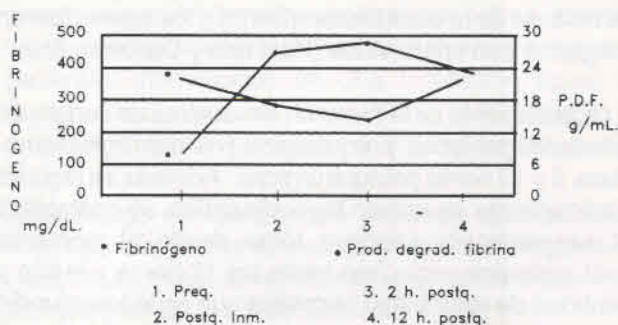
VARIACION DEL HEMATOCRITO Y LA HEMOGLOBINA EN LOS DIFERENTES PERIODOS EVALUADOS. CIRUGIA EXTRACORPOREA CLINICA SANTA MARIA, 1990



En el caso del Fibrinógeno, se encontró una disminución estadísticamente significativa en los niveles obtenidos en el período postquirúrgico, la disminución no alcanza a presentar niveles por debajo de los 150 mg/dL (valor normal) y un aumento a las 12 horas postquirúrgicas, siendo significativo. (Gráfico 3).

GRAFICO 3

VARIACION DEL FIBRINOGENO Y DE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACION DE LA FIBRINA EN LOS DIFERENTES PERIODOS EVALUADOS CIRUGIA EXTRACORPOREA CLINICA SANTA MARIA, 1990



Se indagó la relación entre los parámetros encontrados en la historia clínica o en los resultados prequirúrgicos de laboratorio, y el volumen de sangrado total en un período de 12 horas. Se encontró que 12 (30%), habían tenido un sangrado importante (> 100 mL/hora) (17) en cualquier momento de este período; y que los otros 28 (70%) pacientes presentaron un sangrado menor.

Se dividió el grupo total de los pacientes en 2 subgrupos:

Grupo A: Los pacientes con sangrado importante

Grupo B: Pacientes sin sangrado importante.

El promedio de volumen de sangrado total:

Grupo A = 1339.16 mL ± 943 mL y el promedio del

Grupo B = 321.42 mL ± 188 mL

Siendo esta diferencia de promedios estadísticamente significativa ($P = 0.0001$).

Se buscó si existían diferencias demográficas o de las características de laboratorio que hicieran más propensos al sangrado a los pacientes del Grupo A, que a los del Grupo B. No se encontró ninguna diferencia entre estos pacientes en los resultados de laboratorio del

período prequirúrgico ni en los datos obtenidos de la historia clínica, lo que se puede interpretar como la ausencia de factor(es) predisponente(s) para el sangrado abundante, que pudiera ser utilizado como indicador de alto riesgo en los pacientes que van a ser sometidos a este tipo de cirugía.

Los resultados de laboratorio en el período postquirúrgico inmediato también se analizaron para detectar si había algún indicador que fuera diferente entre el Grupo A y el Grupo B y que hiciera alertar con respecto a la posibilidad de que el paciente pudiera presentar un sangrado importante. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos que pudieran hacer sospechar el sangrado.

Tres de los pacientes que sangraron de modo importante fueron reintervenidos quirúrgicamente, 2 de ellos en 2 ocasiones, encontrándose fallas en la hemostasia quirúrgica, como dehiscencia de suturas, vasos sangrando.

Un paciente que no presentó sangrado importante fue reintervenido quirúrgicamente por diagnóstico probable de taponamiento cardíaco, encontrándose en la cirugía una falla ventricular.

El tiempo promedio de cirugía, fue de 6.61 horas y el de perfusión de 86.6 minutos. Correlacionando estos tiempos promedios con la presencia o no de sangrado importante, se encontró que no hubo ninguna relación entre estas variables.

Los tiempos promedios se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

Tiempos Promedios	Pacientes con Sangrado >100 mL/h	Pacientes con Sangrado <100 mL/h
Cirugía	4.94 horas	5.26 horas
Perfusión	78.41 minutos	90.11 minutos

TABLA 1. *Tiempos promedios de cirugía y perfusión. Cirugía Extracorpórea. Clínica Santa María 1990*

El promedio de unidades de derivados sanguíneos transfundidas, fueron mayores en los pacientes que presentaron un sangrado importante, haciéndolos más propensos a adquirir infecciones transfusionales.

El número de transfusiones hechas a estos pacientes se presentan en la Tabla 2.

TABLA 2

Tipos de Unidades Transfundidas	Pacientes con Sangrado >100 mL/h	Pacientes con Sangrado <100 mL/h
Sangre Total	1.83	0.68
Glóbulos rojos	0.83	0.68
Crioprecipitado	1.08	0.21
Plaquetas	2.25	0.32
Plasma fresco congelado	3.25	1.5

TABLA 2. *Promedios de unidades transfundidas/paciente. Cirugía Extracorpórea. Clínica Santa María 1990*

Las causas de sangrado importante encontradas en los pacientes aparecen en la tabla 3.

TABLA 3

CAUSA	# PACIENTES
Ingesta prequirúrgica de dipiridamol	3
Defectos hemostáticos quirúrgicos (reintervenidos)	3
Fibrinólisis y consumo de factores V y VIII	2
Consumo de factores V y VIII	1
Fibrinólisis	1
Trombocitopenia leve (disfunción plaquetaria?)	1
Trombocitopenia	1
TOTAL	12

TABLA 3. *Causas de sangrado importante en los 12 pacientes. Cirugía Extracorpórea. Clínica Santa María 1990*

No se encontró una causa única de sangrado, sino al contrario, una multicausalidad que es interesante, ya que podrá determinar medidas terapéuticas individuales para cada caso en especial.

DISCUSION

En nuestra experiencia, al analizar 40 pacientes intervenidos en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, pudimos constatar realmente que no hubo ningún trastorno hemostático predominante atribuible como etiología principal del sangrado. Esto es comparable a los hallazgos de Rodger Bick y col (27) y diferente a otros que han atribuido a causas únicas el sangrado en este tipo de cirugía (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22), como ya se anotó.

En los 12 pacientes que presentaron sangrado >100 mL/hora, se encontraron diversas causas de sangrado; éstas son: Trombocitopenia, consumo de factores, fibrinólisis y causas hemostáticas mecánicas; algunos pacientes presentaron un grado de trombocitopenia leve (alrededor de 100000/mL), cifra a la que no puede atribuirse la presencia de sangrado abundante; no habiendo otra causa que lo explique, se puede postular que exista una trombocitopatía tipo disfunción, la cual no pudo estudiarse en este trabajo por falta de una prueba adecuada, como lo es la agregometría. Hubo asociación también entre el consumo prequirúrgico de dipiridamol y el sangrado abundante ($p = 0.017$), este hallazgo pudiera utilizarse con fines prácticos, suspendiendo este medicamento a los pacientes que vayan a ser sometidos a este tipo de cirugía y que no sean de carácter urgente por lo menos 14 días previos a ella (28).

Ninguno de los pacientes presentó coagulación intravascular diseminada, ni sangrado por sobredosificación o inadecuada neutralización de la heparina, a diferencia de lo encontrado por otros autores (1, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 22).

Lo adecuado para manejar este tipo de fenómenos, es en primera instancia la realización de un buen interrogatorio clínico, un estudio de coagulación completo: Hemoglobina, Hematocrito, Recuento plaquetario, Tiempo de sangría, Tiempo de Trombina, Tiempo Parcial de Tromboplastina, Tiempo de Protrombina, Productos de Degradación de la Fibrina; en el período prequirúrgico y un seguimiento racional minucioso e individual de cada caso en particular.

Los cambios de hemoglobina, hematocrito, tiempo de protrombina, fibrinógeno, pueden ser explicados por el fenómeno de hemodilución y de pérdida sanguínea.

En el caso de los cambios plaquetarios, se explica por adhesión en el circuito de perfusión extracorpórea, y por secuestro esplénico secundario a la degranulación

plaquetaria con liberación de gránulos alfa producida por el trauma sufrido en el circuito de circulación extracorpórea (3).

El tiempo de sangría también presenta una variación estadísticamente significativa y es representativo de la función plaquetaria, aunque no es una prueba ideal para este fin, da una idea general de su estado, y sugiere la necesidad de implementar en trabajos futuros, la evaluación de la función plaquetaria por agregometría.

La retracción del coágulo evalúa también la función plaquetaria y el fibrinógeno (29), sin embargo en este trabajo su utilidad fue nula debido a que no alcanza a ser lo suficientemente sensible para detectar alteraciones en plaquetas o fibrinógeno. Esta prueba permaneció normal en todos los pacientes y en los diferentes períodos en los que se realizó, demostrando con eso su poca sensibilidad y su poca ayuda diagnóstica, discrepando de lo considerado por Saleem y col (29).

El fibrinógeno y los productos de degradación del fibrinógeno presentaron una variación significativa entre el período prequirúrgico y los demás períodos, esto explicable por un grado de consumo y degradación de éste, precipitado por los cambios hemodinámicos a nivel del circuito de circulación extracorpórea, lo cual ha sido observado en otras investigaciones de este tipo (1, 2, 10, 14, 15, 16, 27).

No se encontró coagulación intravascular diseminada como fenómeno etiológico de hemorragia en los 40 pacientes estudiados ni en los 12 pacientes que sangraron abundantemente (>100 mL/hora), este hallazgo similar al de Bick R. y col (27).

Si bien es cierto que la circulación extracorpórea induce fibrinólisis (hay disminución en el fibrinógeno, plasminógeno, alfa 2 antiplasmina y aumento moderado de los productos de degradación del fibrinógeno), esto no constituye una fibrinólisis descompensada a la que pueda atribuirse la presencia de sangrado abundante. De lo anterior se deriva que no se justifica el uso rutinario de agentes inhibidores de la fibrinólisis (ácido epsilon amino caproico), pues sus efectos secundarios son mayores que su escaso beneficio (30,31).

Ningún paciente presentó sangrado por defecto en la reversión del efecto anticoagulante de la heparina, lo cual fue demostrado por los resultados de las siguientes pruebas; tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, heparina y antitrombina III. Esta causa de sangrado fue encontrada como importante por algunos autores (1, 13, 14, 20, 21, 22).

El uso racional de derivados sanguíneos evita los riesgos de infecciones por hepatitis, retrovirus, entre otros. El promedio de componentes utilizados en el grupo de sangrado importante, se diferenci6 en el número de unidades transfundidas de sangre total, de plasma fresco congelado y de plaquetas, con respecto al número de unidades transfundidas en el grupo de menor sangrado, haciéndolos más propensos a adquirir este tipo de infecciones.

La única droga prequirúrgica asociada con mayor volumen de sangrado en el presente estudio fue el dipiridamol ($p=0.017$).

Ningún factor predisponente se identificó como predictivo de sangrado, en este grupo de pacientes, excepto la ingesta de dipiridamol en el período prequirúrgico, hecho que lleva a tomar conciencia de la evaluación previa y posterior a la cirugía, para poder manejar satisfactoriamente este tipo de alteraciones hemostáticas.

Con estos hallazgos no se puede postular que el sangrado postquirúrgico en este tipo de cirugía tenga

una causa única o predominante. La multicausalidad encontrada, indica que no se debe generalizar ni protocolizar tratamientos, sino evaluar y manejar individualmente cada caso.

AGRADECIMIENTO

La autora expresa sus agradecimientos:

AL Dr. ESTEBAN ECHAVARRIA E., Por su asesoría.

AL PERSONAL DE LABORATORIO.
CLINICA CARDIOVASCULAR Medellín.

Al Dr. OSCAR LEMA TAPIAS, por su colaboración en el análisis estadístico.

A la Dra. MARTA EUGENIA ALVAREZ, Profesora de Estadística CES.

AL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD - CES.

A todas aquellas personas que en una u otra forma colaboraron en la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. EBERHARD FM, MARK HK, WASHINGTON BC et al. Hemostasis Changes During Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Seminars in Thromb and Hem.* 1985; Vol. 11; 3: 281-292.
2. BICK RL. Hemostasis Defects Associated With Cardiac Surgery, Prosthetic Devices and Other Extracorporeal Circuits. *Seminars in Thromb and Hem.* 1985; 11: 249-280.
3. LAURENCE A., HARKER LA, MALPASS TW, et al. Mechanism of Abnormal Bleeding in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: Acquired Transient Platelet Dysfunction Associated With Selective Alpha-granule Release. *Blood.* 1980; 56: 824-834.
4. KEVY SV, GLICKMAN RM, BERNARD WF et al. The Pathogenesis and Control of the Hemorrhagic Defect in Open Heart Surgery. *Surg Gynec Obstet.* 1966; 123: 313-318.
5. McKENNA R, BACHMAN F, WHIHAKER B, et al. The Hemostatic Mechanism After Open Heart Surgery. Frequency of Abnormal Platelet Functions During and After Extracorporeal Circulation. *J. Thorac Cardio Surg.* 1975; 70: 298-308.
6. MORIAN M, MASURE R, HURLER A. et al. Hemostasis Disorders in Open Heart Surgery With Extracorporeal Circulation. Importance of the Platelet Function and the Heparin Neutralization. *Vox Sang.* 1977; 32: 41-51.
7. PORTER JM, SILVER D. Alterations in Fibrinolysis and Coagulation Associated With Cardiopulmonary Bypass. *J. Thorac Cardio-vasc Surg.* 1968; 56: 869-878.
8. SALZMAN EW. Blood Platelets and Extracorporeal Circulation. *Transfusion.* 1963; 3: 274-277.
9. SIGNORIEE, PENNER JA, KAHN DR. Coagulation Defects and Bleeding in Open Heart Surgery. *Ann Thorac Surg.* 1969; 8: 521-529.
10. BICK RL. Alterations of Hemostasis Associated With Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology, Prevention, Diagnosis and Management. 1976.
11. KALTER RD, SAUL CM, WETSTEIN L et al. Cardiopulmonary Bypass: Associated Hemostatic Abnormalities. *J. Thorac Cardio-vasc Surg.* 1979; 77: 427-435.
12. MILAN JD, AUSTIN SF, MARTIN RF et al. Alteration of Coagulation and Select Clinical Chemistry Parameters in Patients Undergoing Open Heart surgery Without Transfusions. *AM J Clin Pathol* 1981; 76: 155-162.
13. MULLER N, POPOV-CENIC S, BUTHER W et al. Studies of Fibrinolytic and Coagulation Factors During Open Heart Surgery. *Thromb Res.* 1975; 7: 589-598.
14. NORIG E, JOBES D. Effective Hemostasis In Cardiac Surgery. Ed. W.B. Saunder Company. 1988; 41.
15. PICKERING NJ, BRODY JI, FINK GB et al. The Behavior of Antithrombin III, Alpha 2 Macroglobulin and Alpha 1 Antitrypsin During Cardiopulmonary Bypass. *Am J Clin Pathol.* 1983; 80: 459-464.

16. STEFANISZYN HJ, NOVICK RJ, SALERMO TA. Toward a Better Understanding of the Hemodynamic Effects of Protamin and Heparin Interaction. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 87: 678-686.
17. BLOMBACK M, NOREN I, SENNING A. Coagulation Disturbances During Extracorporeal Circulation and the Postoperative Period. *Acta Chir Scand.* 1967; 127: 433-445.
18. STIBBE J, KLUFT C, BROMMER EJ et al. Enhance Fibrinolytic Activity During Cardiopulmonary Bypass in Open Heart Surgery in man is Caused by Extrinsic (Tissue-type) Plasminogen Activator. *Eur J. Clin Invest.* 1984; 14: 375-382.
19. HARKER LA, MALPASS TW, BRANSON HE et al. Mechanism of Abnormal Bleeding in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: Acquired Transient Platelet Dysfunction Associated With Selective Alpha-Granule Release. *Blood.* 1980; 56: 824-834.
20. VERSAKA JJ, LONER ER, BREWER LA. Predisposing Factors and Management of Hemorrhage Following Open-Heart Surgery. *J. Cardiovasc Surg (Torino).* 1972; 13: 361-368.
21. ELLISON N, BETTY CP, BLAKE DR et al. Heparin Rebound: Studies in Patients and Volunteers. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1974; 67: 723-729.
22. JABERI M, BELL WR, BENSON DW. Control of heparin Therapy Open Heart Surgery. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1974; 67: 133-141.
23. DERMAN UM, RAND PW, BARKER N. Fibrinolysis After Cardiopulmonary Bypass and its Relationship to Fibrinogen. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1966; 51-223.
24. COHEN LS. Clinical Pharmacology of Acetyl Salicylic Acid. *Semin Thromb Hemost.* 1976; 2: 146.
25. MUSTARD JF, PACHM MA. Factors Influencing Platelet Function: Adhesion Release and Aggregation. *Pharmacol Rev.* 1970; 23: 97.
26. TRIPLETT D.A. Quantitative of Functional Disorders of Platelets. In Triplett D.A. Ed: *Platelet Function*, American Society of Clinical Pathology, Chicago 1978; p.123.
27. BICK R, SCHMALHORST W, CRAWFORD L et al. The Hemorrhagic Diathesis Created by Cardiopulmonary Bypass. *A.J.C.P.* April 1989; 63: 588.
28. BICK RL. A Systematic Approach to the Diagnosis of Bleeding Disorders. In Murano G, Bicks RL. Eds: *Basic Concepts of hemostasis and Thrombosis*. CRC Press, Boca Raton, FL. 1980; p.81.
29. SALEEM A, BLIFELD C, SALEEN S et al. Viscoelastic Measurement of Clot Formation: A new Test of Platelet Function. *Ann Clin Lab Sci.* 1983; 13: 115-124.
30. NAEYE RL. Thrombotic State After a Hemorrhagic Diathesis: A Possible Complication of Therapy With Epsilon Amino-Caproic Acid. *Blood.* 1962; 19: 694.
31. RATNOFF OD. Epsilon Aminocaproic Acid: A Dangerous Weapon. *N. Engl J. Med.* 1969; 280: LL 24.

MIRE!

88 CONSULTORIOS
 46 HABITACIONES
 PLANTA DE CUIDADOS
 INTENSIVOS
 URGENCIAS
 LABORATORIO
 CLINICO
 5 QUIROFANOS
 2 SALAS DE PARTO
 SALA DE
 CUIDADOS
 NEONATAL
 SALA DE
 YESOS
 RADIOLOGIA
 4 ASCENSORES
 UNIDAD DE
 APOYO PARA
 SERVICIOS
 MEDICOS
 COMPLEMENTARIOS
 HABITACIONES
 PARA MEDICOS
 DE TURNO
 240 PARQUEADEROS
 CUBIERTOS
 AUDITORIO
 AREA
 COMERCIAL

**TODO
 ESTO
 ES...**


 Las Vegas
 Clinica

TELEFONOS: 2660066-2665581-2688248