

MANEJO DE LOS ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD Y FIBRINOLISIS EN CIRUGIA CARDIOVASCULAR

DRA. ROSA COTRINA, MD, ACP HoF



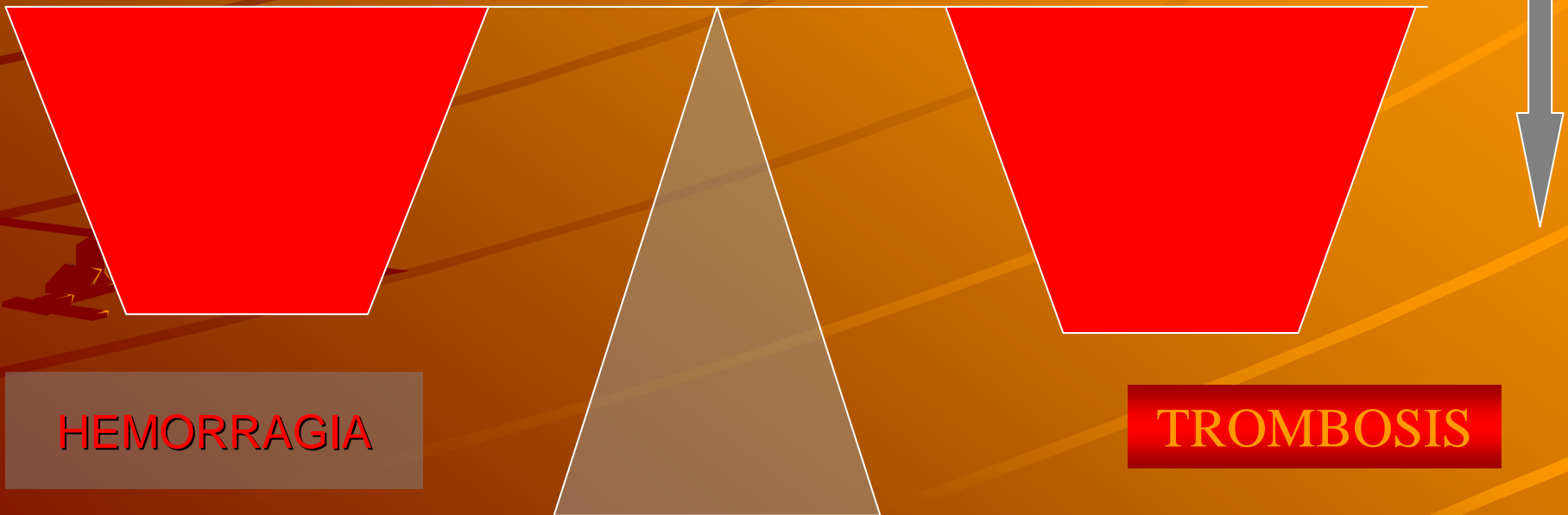
MAS SALUD PARA MAS PERUANOS

INSTITUTO NACIONAL DEL CORAZON

EQUILIBRIO HEMOSTATICO

Anticoagulantes naturales:
ATIII, Prot C, Prot S
Mecanismos fibrinolíticos

Sistema de la coagulación:
Higado funcionando



Hemostasis

- ✦ Sistemas fisiológicos que controlan la fluidez de la sangre
- ✦ La sangre debe mantenerse fluida en el torrente circulatorio, y ser capaz de coagular al exponerse a una superficie no endotelial en lugares de injuria
- ✦ El proceso de coagulación debe ser localizado y limitado
- ✦ Equilibrio entre formación de coágulo y actividad anticoagulante



Coagulación

✦ Inmediatamente después de injuria:

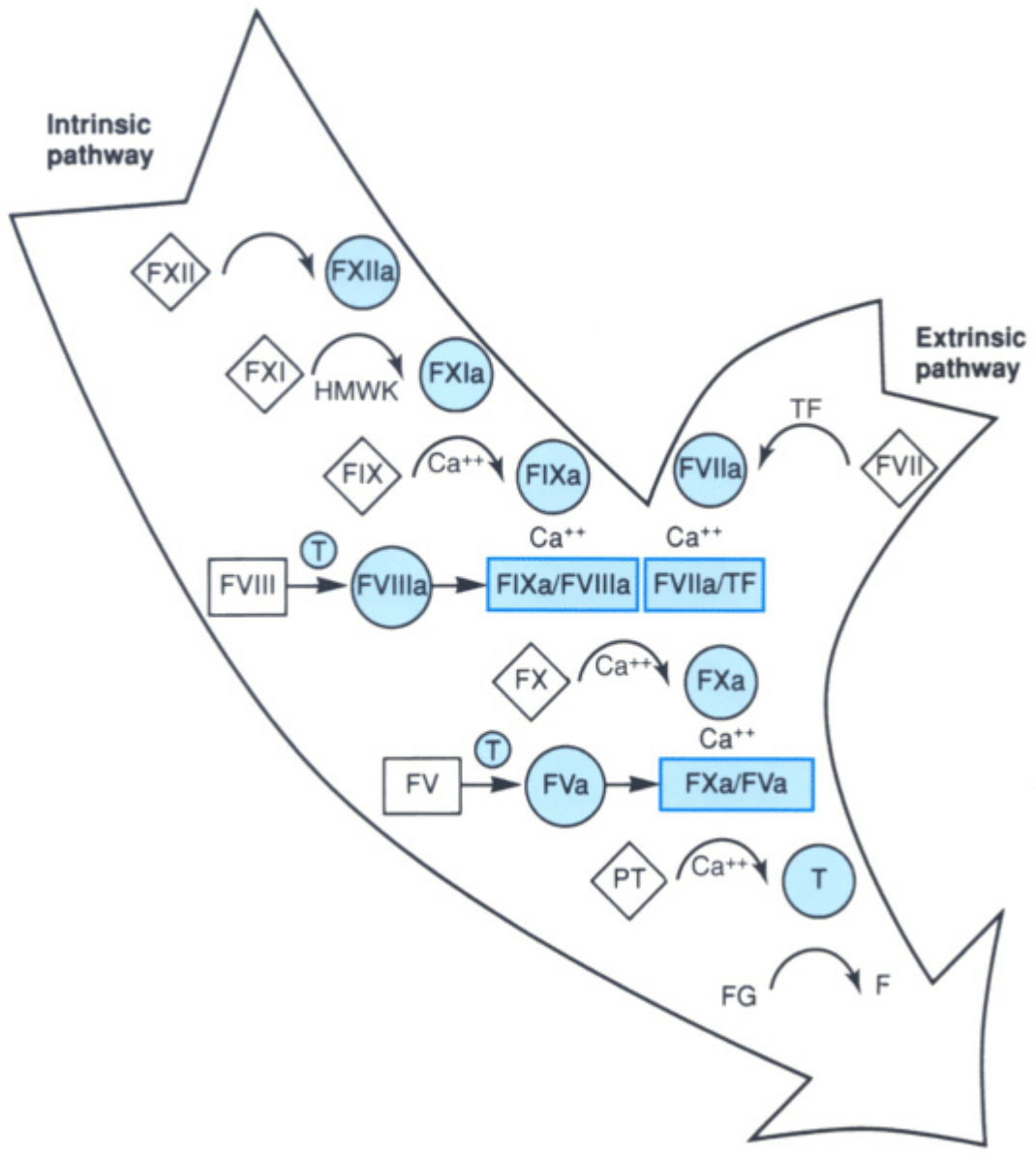
- Vasoconstricción
- Formación del tapón plaquetario (procesos de activación, agregación, y adhesión)

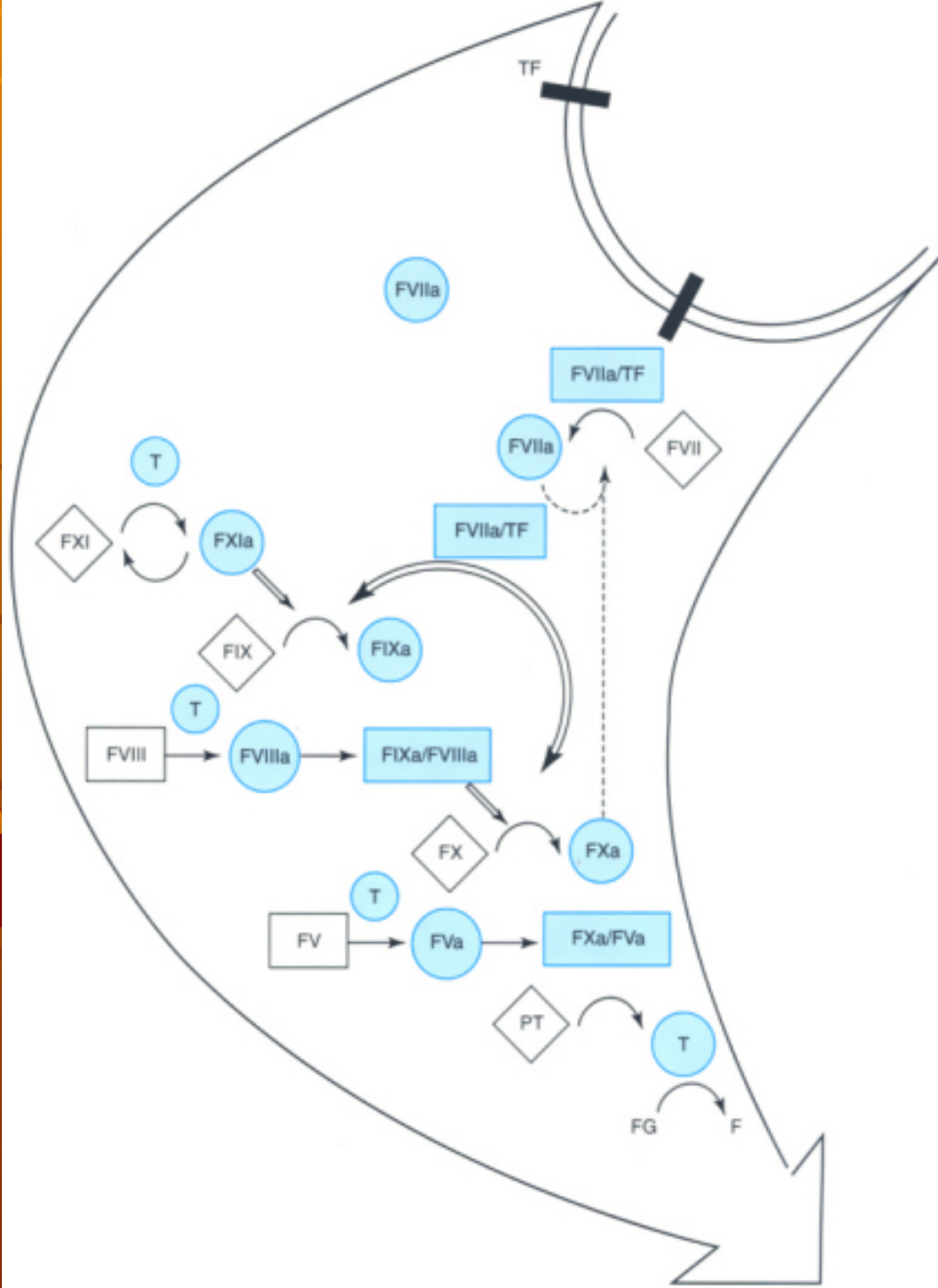
✦ Formación del coágulo de fibrina

✦ Utiliza:

- Superficies de membrana
- Factores de coagulación
- Iones metálicos







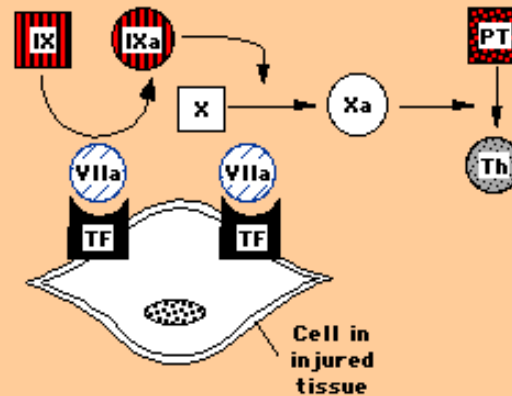
Clot formation



Coagulation Cascade Initiated by Tissue Factor Release at the Site of Tissue Injury*

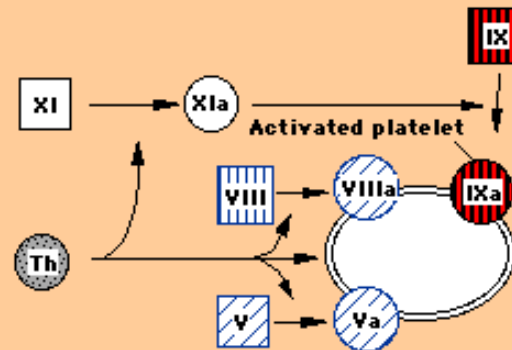
A Initiation

TF complexes with factor VIIa formed at the site of tissue injury; the subsequent activation of factor X and factor IX generate small amounts of thrombin



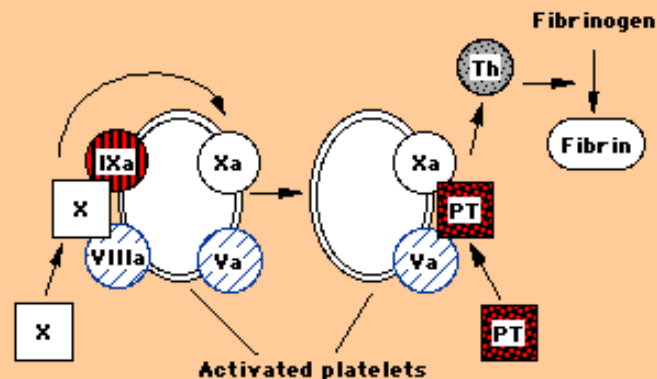
B Amplification

Thrombin activates platelets and cofactors (V, VIII); coagulation factors and cofactors assemble on surface of activated (VIIIa, Va, IXa); multiple feedback loops amplify the process



C Propagation

Assembled complexes continue cascade on surface of activated platelets; the prothrombinase complex converts prothrombin to thrombin which then converts fibrinogen to fibrin; this is followed by clot stabilization



*Adapted from Ferguson, JJ, et al, Eur Heart J 1998; 19(Suppl D):D6. Factors in squares are inactive forms, whereas factors in circles are active enzymes; PT= prothrombin; Th = thrombin.

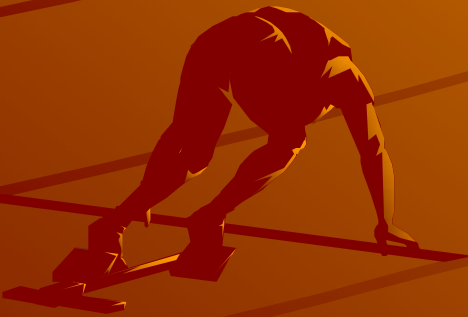
Hemostasis

- ◆ Finalización del proceso de coagulación: Anticoagulantes naturales
- ◆ Remoción del coágulo: Fibrinólisis



Hemostasis

- ◆ Dilución de los procoagulantes en la sangre
- ◆ Remoción de factores activados por el RES
- ◆ Regulación a cargo de los anticoagulantes naturales



Trombosis

- ✦ Formación, a partir de componentes de la sangre, de una masa anormal, dentro del torrente circulatorio
- ✦ Interacción de factores vasculares, celulares, y humorales
- ✦ Consecuencias:
 - Isquemia o infarto
 - Edema
 - Embolización
- ✦ Causa importante de morbilidad y mortalidad



Anticoagulantes naturales

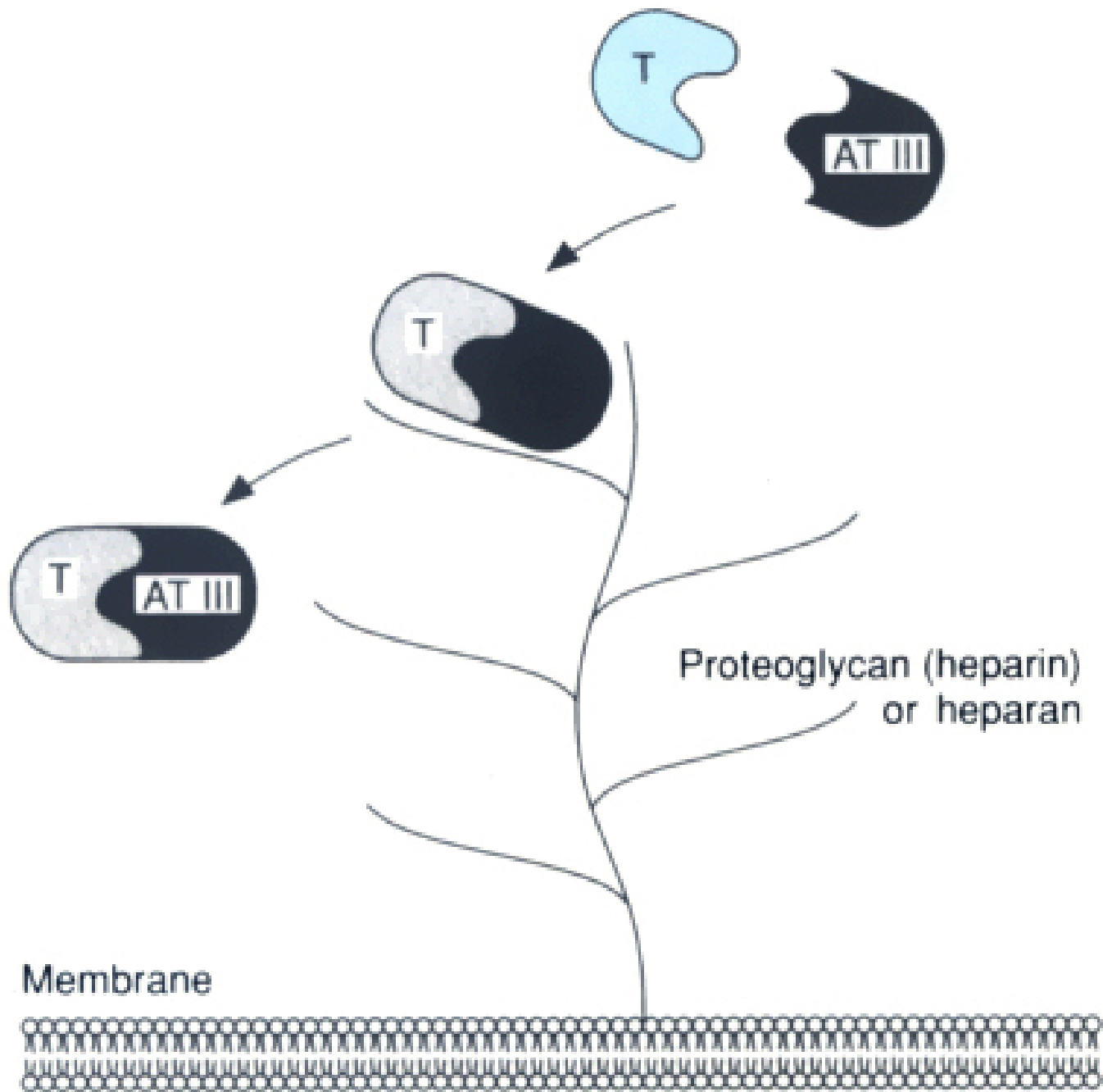
- ✦ Sistema Heparina-Antitrombina

- ✦ Vía anticoagulante de la Proteína C

- ✦ Vía de inhibición del Factor Tisular

- ✦ Proteína Z / Inhibidor de la Proteasa de la Proteína Z





Membrane

Proteoglycan (heparin)
or heparan

Endothelial cell

Vía de la Proteína C

◆ Componentes:

- Proteína C
- Proteína S
- Trombomodulina
- Receptor Endotelial para la Proteína C (EPCR)

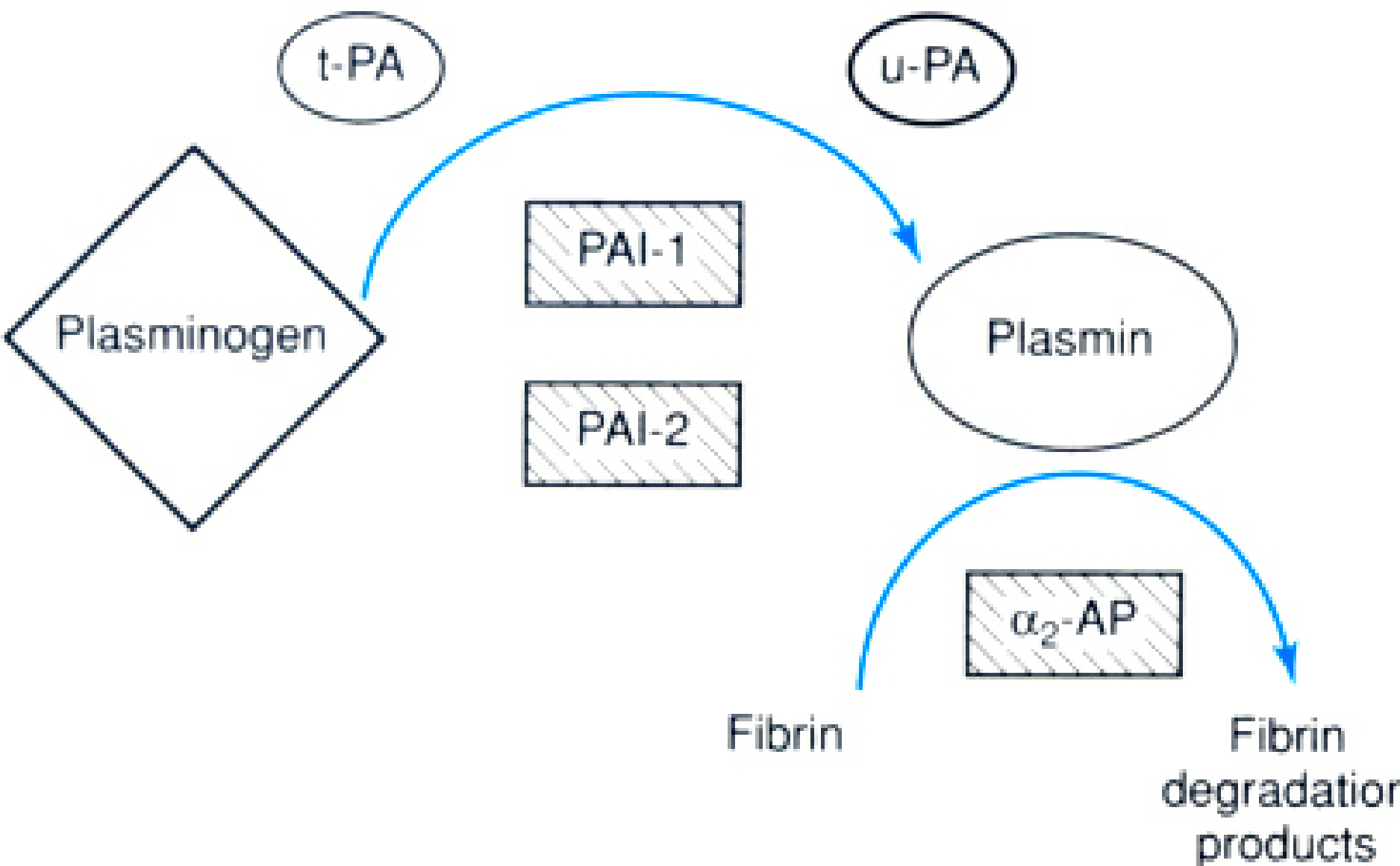
◆ Progresión de formación del coágulo → Trombomodulina se une a Trombina e induce cambio en conformación → activa a Proteína C, y pierde capacidad procoagulante

◆ Proteína C activada (APC) inactiva (por proteolisis) a Factores Va y VIIa. También tiene efecto profibrinolítico (neutraliza al Inhibidor de Activador de Plasminógeno tipo I) y anti-inflamatorio.

◆ Proteína S ayuda la acción de Proteína C. La fracción libre en la circulación es la forma activa. La fracción unida a la proteína transportadora de C4b es biológicamente inactiva.

Eliminación del coágulo y Fibrinolisis

- ◆ Plasminógeno (proteína sintetizada en hígado) circula en el plasma
- ◆ Se une a Fibrina y al Activador Tisular del Plasminógeno (tPA)
- ◆ Conversión de Plasminógeno en Plasmina, enzima proteolítica que rompe a la Fibrina en múltiples lugares → liberando Productos de degradación de la Fibrina (FDP), uno de los cuales es el Dímero D
- ◆ Plasmina también degrada Fibrinógeno y otros factores de coagulación (incluyendo V, VII, y XIIIa)
- ◆ A baja concentración, puede inhibir agregación plaquetaria
- ◆ Actividad de Plasmina es regulada por células endoteliales, que producen Activadores (tPA y uPA) e Inhibidores del Activador del Plasminógeno (PAI-1 y PAI-2)

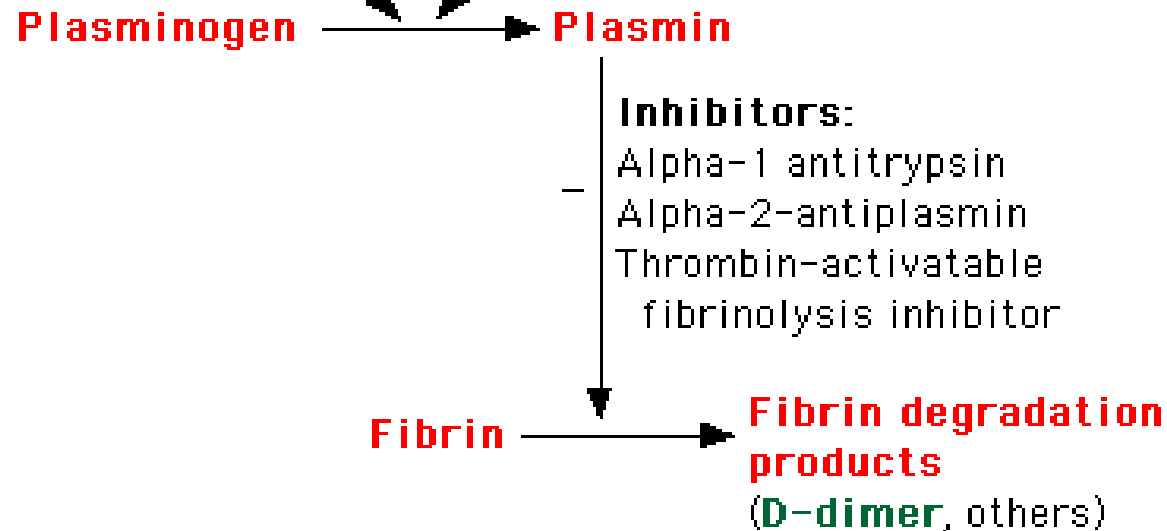


Activators:

Urokinase-type plasminogen activator
Tissue-type plasminogen activator

Inhibitors:

Plasminogen activator
inhibitors (PAI-1 and
PAI-2)



The fibrinolytic pathway Plasminogen, the precursor molecule to plasmin, binds fibrin and one of the two plasminogen activators. This ternary complex leads to conversion of the proenzyme plasminogen to active, proteolytic plasmin. Plasmin cleaves the polymerized fibrin strand at multiple sites and releases fibrin degradation products (FDPs). One of the major FDPs is D-dimer, which consists of two D domains from adjacent fibrin monomers that have been crosslinked by activated factor XIII. Plasmin has broad substrate specificity and, in addition to fibrin, cleaves fibrinogen and a variety of plasma proteins and clotting factors. Diagram supplied by Gregory YH Lip, MD.

ARTERIAL THROMBOSIS

VENOUS THROMBOSIS

ABNORMALITIES OF THE BLOOD

Qualitative platelet abnormalities

↓
Platelet activation

Thrombocytosis

← Abnormal fibrinogens

← Deficient fibrinolysis

← Deficiency of physiologic inhibitors

Hypercoagulability

↓ ↑
Activation of coagulation

ABNORMALITIES OF BLOOD FLOW

Turbulence

Hypertension

Hyperviscosity

← Deficient clearance

← Stasis

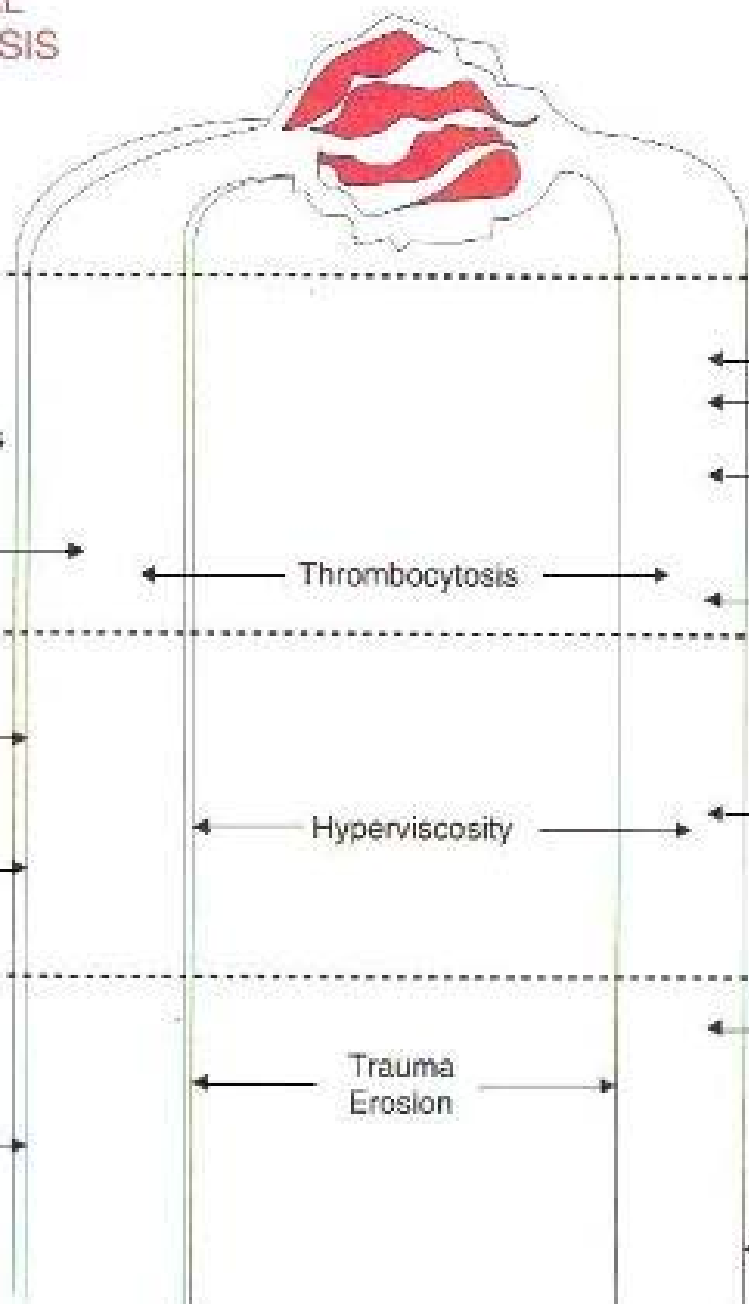
ABNORMALITIES OF VESSEL WALL

Atherosclerosis

← Trauma Erosion

← Venous hypotonia (pregnancy)

← Deficient fibrinolysis



Anormalidad Vascular

✦ Trombosis Arterial:

- Habitualmente daño vascular previo, como Aterosclerosis
- Inicia con adhesión plaquetaria sobre superficie vascular anormal, y formación posterior de nido de plaquetas y fibrina, proceso potenciado por mediadores liberados por plaquetas → mayor agregación plaquetaria

✦ Trombosis Venosa:

- Pared vascular usualmente histológicamente normal. Factores extravasculares son importantes en fisiopatología (excepto en casos de trauma venoso directo, o enfermedad venosa)

Anormalidad en el flujo de la sangre

◆ Trombosis Arterial:

- Inicialmente ocurre en condiciones de flujo alto, en la que la importancia de vWF es crítica para la adhesión de plaquetas.
- Trombos son muy similares a los taponos hemostáticos normales
- Hipertensión, turbulencia, e hiperviscosidad pueden contribuir en ciertas formas de trombosis arterial

◆ Trombosis Venosa:

- Se desarrolla en condiciones de flujo lento; aumenta con mayor retardo del flujo
- Grandes cantidades de fibrina con gran cantidad de hematíes, con leucocitos y plaquetas dispersos en desorden
- Alteración de mecanismos que remueven factores de coagulación activados

Anormalidad de la sangre - Hipercoagulabilidad

- ◆ Cambios pretrombóticos, con posibilidad de ser detectados
- ◆ **Plaquetas:**
 - Son de importancia capital básicamente para los trombos arteriales → los agentes antiplaquetarios no son tan útiles en prevención ni en tratamiento de tromboembolismo venoso
 - Incremento del recambio plaquetario ocurre en varias condiciones: CAD, trombosis, enf. Valvular cardiaca, vasculitis, enf. autoinmunes, Homocistinemia, tabaquismo, hiperlipidemia
 - Activación plaquetaria a consecuencia de interacción con pared vascular enferma

Anormalidad de la sangre - Hipercoagulabilidad

✦ Factores Humorales

- Se ha documentado elevación de diversos factores (Fibrinógeno, V, VII, VIII, y X) en diversas condiciones, incluyendo embarazo, y uso de ACO.
- Fibrinógeno, V, y VIII son reactantes de fase aguda
- Elevación de VWF
- Fibrinolisis anormal
- Activación de coagulación parece ser más importante en trombosis venosa que niveles elevados de factores → expresión de TF por estímulos fisiológicos, inducción a célula endotelial por sustancias (Interleukina-1, TNF, Homocisteína, endotoxina). Algunos adenoCá pueden expresar TF, y otros pueden activar a X

Estados de Hipercoagulabilidad Hereditarios

✦ Deficiencia de factores antitrombóticos

- Deficiencia de Antitrombina III (1/350; 1/2000 a 5000)
- Deficiencia de Proteína C (1/200 a 500)
- Deficiencia de Proteína S
- Presencia de Factor V Leiden (Resistencia a la Proteína C) 3 a 7%
- Deficiencia de Trombomodulina?

✦ Alteración de Factores de Coagulación

- Mutación G20210A de Protrombina
- Actividad elevada de VIII, vWF, VII, IX, XI

Estados de Hipercoagulabilidad Hereditarios

✦ Alteración de la Fibrinólisis

- Disfibrinogenemia
- Deficiencia de Plasminógeno
- Deficiencia de t-PA
- Exceso de actividad de PAI-1

✦ Defecto metabólico

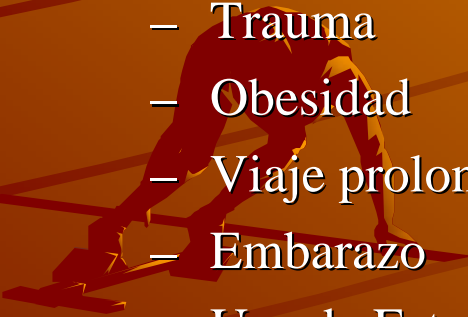
- Homocisteinemia (Homocistinuria)



Enfermedad	Mecanismo	Herencia	Prevalencia (%)	Clínica
Anormalidad de Factores activados				
Factor V de Leiden	Factor V resistente a inactivación por APC	AD	20 a 60	TE venoso
Deficiencia de Proteína C	Falla para inactivar Va y VIIa	AD	5 a 6	TE venoso
Deficiencia de Proteína S	Falla para inactivar Va y VIIa	AD	5 a 6	TE venoso
Deficiencia de Trombomodulina	Falla para generar APC	AD	5	Trombosis venosa, IM
Deficiencia de AT-III	Falla para inhibir Trombina, Xa, y otros	AD	1 a 2	TE venoso, resistencia a Heparina
Anormalidad de zimógenos				
Mutación de Protrombina	Elevación de nivel de Protrombina	AD	5 a 10	TE venoso
Anormalidad de lisis del coágulo				
Disfibrinogenemia	Fibrina anormal, resistente a fibrinólisis	AD	1 a 2	Trombosis venosa > arterial
Deficiencia de Plasminógeno	Falla para generar Plasmina	AD/AR	1 a 2	TE venoso
Deficiencia de tPA	Falla para activar Plasminógeno	AD	?	TE venoso
Exceso de actividad PAI-1	Neutralización de tPA	AD		TE arterial y venoso
Defecto metabólico				
Homocistinemia	Citotoxicidad a endotelio	AR	1/335000 NV	TE arterial y venosa, ATS
			25 % de T recurr	acelerada
			10% de 1º episodio	

Estados de Hipercoagulabilidad Adquiridos

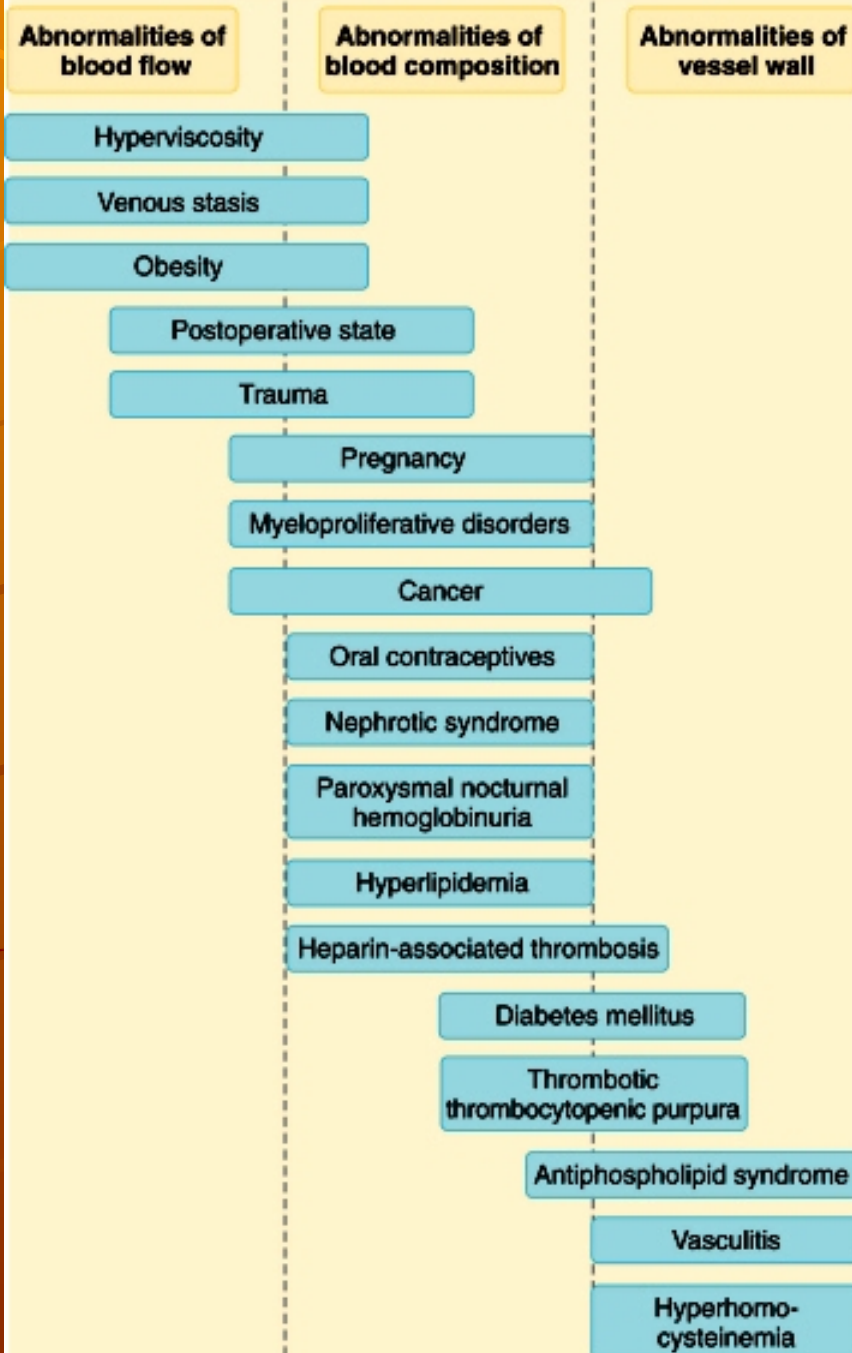
- ◆ En asociación con estímulos trombogénicos o estados fisiológicos
 - Estado postoperatorio
 - Edad avanzada
 - Inmovilización
 - Trauma
 - Obesidad
 - Viaje prolongado
 - Embarazo
 - Uso de Estrógenos



Estados de Hipercoagulabilidad Adquiridos

- ◆ Hiperviscosidad
 - Policitemia Vera
 - Waldenström
 - Leucemia aguda
 - Sickle cell
- ◆ Disfunción plaquetaria
 - Enf. Mieloproliferativa
 - HPN
- ◆ Cáncer
- ◆ Sepsis
- ◆ Estrógenos
- ◆ Síndrome Antifosfolipídico
- ◆ LES
- ◆ Enfermedad Vascular
 - ATS
 - DBTM
 - Vasculitis
 - Material protético
- ◆ Síndrome Nefrótico
- ◆ PTT
- ◆ CID
- ◆ Trombocitopenia por Heparina
- ◆ Síndrome Apnea-Sueño

The Secondary Hypercoagulable States



HIPERCOAGULABILIDAD EN CIRUGIA CARDIACA

+ PRIMARIA

Congénita

Adquirida

+ SECUNDARIA A

- Cardiopatía

- Tratamiento

Cardiovascular



HIPERCOAGULABILIDAD EN CIRUGIA CARDIACA

- ✦ PACIENTE MAYOR DE 40 a
- +
- ✦ CIRUGIA MAYOR > 30 min
- +
- ✦ Inmovilizacion > 3 días



HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIA EN CIRUGIA CARDIACA

✦ CONGENITA:

Deficiencia de Anticoagulantes Naturales

ADQUIRIDAS NO CARDIACAS:

Por trastornos fisiopatológicos ajenos a
Cardiopatías:

Embarazo, puerperio, tto hormonal

S. Antifosfolipido, Cancer, Colagenopatías.

HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIA EN CIRUGIA CARDIACA

CONGENITA:

Poliglobulias

ADQUIRIDAS:

Protesis cardiacas

Arritmias

Hiperagregacion plaquetaria

Cardiomiopatía dilatada

Postoperatorio cardiovascular

HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIA EN CIRUGIA CARDIACA

SISTEMICA

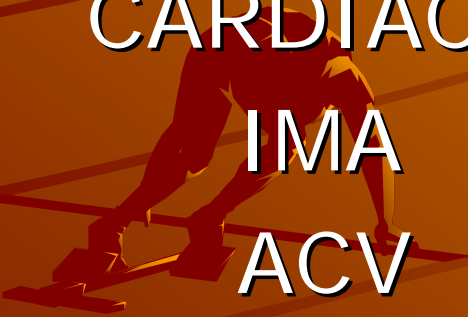
TEV

CARDIACA

IMA

ACV

TROMBOEMBOLISMOS DIVERSOS



Common Hemostatic Disorders

Three basic questions:

#1 What are the preexisting abnormalities?


#2 What corrections need to be made?

#3 What post-operative requirements for blood or products might be anticipated?



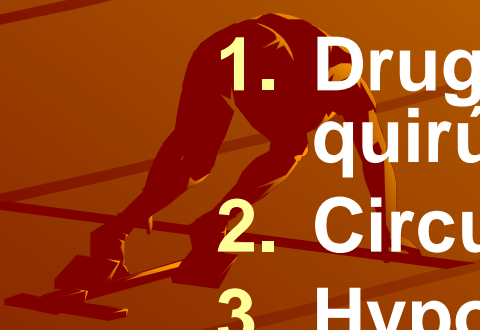
Common Hemostatic Disorders

Patients with preexisting abnormalities of hemostasis will most often have either an inherited disorder of coagulation or an acquired disorder stemming from their cardiac lesion or, **more commonly, from drugs**

A silhouette of a runner in starting blocks, positioned on the left side of the slide. The runner is in a starting crouch, with hands on the ground and feet in starting blocks. The background is a warm orange gradient with curved lines.

Board Question #2

The most common cause for impaired hemostasis before cardiac surgery is:

- 
1. Drug ingestion y programación quirúrgica
 2. Circulación extracorpórea
 3. Hypothermia
 4. Anemia
 5. Heparinización transoperatoria

Effect of Drugs

The most common cause for impaired hemostasis before cardiac surgery is drug ingestion



Effect of Drugs

Anticoagulants

Heparin	Clotting factor inhibition HIT	4-6 hrs	+++
Coumadin	Inhibition of synthesis of factors II, VII, IX and XI	5-7 days	+++



Effect of Drugs

Drugs affecting platelets

ASA	5-7 days	+++
Clopidogrel	5-7 days	+++
Bloqueadores IIb/IIIa		
NSAIDs	1-2 days	++
Dipiridamole	1-2 days	+
Ca-channel blockers	1-2 days	+
Quinidine	2-4 days	Variable

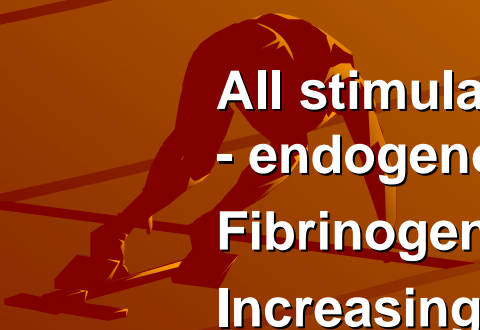
Effect of Drugs

Fibrinolytics

tPA

Urokinase

Streptokinase



All stimulate conversion of plasminogen to plasmin
- endogenous fibrinolytic enzyme

Fibrinogen levels fall

Increasing FDP interfere with platelet function and
the coagulation cascade

Tx: Cryoprecipitate and Amicar

Coagulopathy of Organ Failures

Renal Failure

Platelet dysfunction due to uremia

Hepatic Failure

Factor deficit and DIC

DIC

Septic endocarditis, mediastinitis, aortic dissection, cancer



Effects of CPB on Hemostasis

Initial Events

Interaction of foreign surfaces and gases with blood

Intracardiac suction devices (most important)

Turbulent vs. laminar flow

Underperfused areas of the circuit

Frothing, high shear rate

Membrane vs bubble oxygenators

Contact of blood with air, open soft tissues, bone and fat

Effects of CPB on Hemostasis

Platelet Dynamics

Platelet number falls by 50% within first 15 minutes of CPB and does not normalize for 3-5 days

Hemodilution

Platelet sequestration

Microemboli formation



Effects of CPB on Hemostasis

Platelet Dynamics

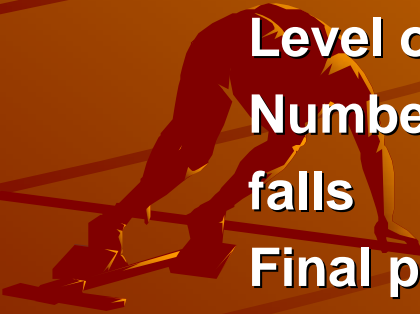
Platelet Function

Levels of thromboxane A2 and platelet specific proteins rise

Level of ATP falls

Number of receptors for vWf and fibrinogen falls

Final phase of platelet hemostasis - clot retraction - is impaired



CPB Conduct

Heparin

Accelerates neutralization of thrombin by
ATIII by 2500-fold

Blocks vWf-platelet binding

HIT

Porcine-derived heparin is preferable

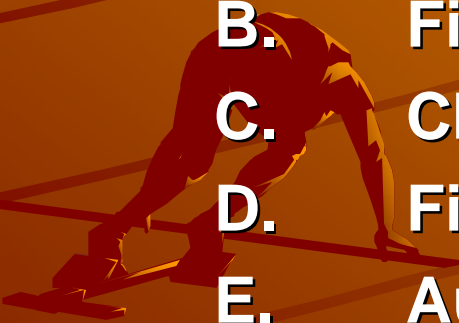
ACT of 350-600 is appropriate



Board Question #3

What is the origin of protamine?

- A. Residue of crude oil
- B. Fish eggs (caviar)
- C. Chicken legs
- D. Fish (salmon) sperm
- E. Australian protamine tree



CPB Conduct

Protamine

Increases pulmonary vascular resistance

Causes systemic vasodilatation

Causes myocardial depression

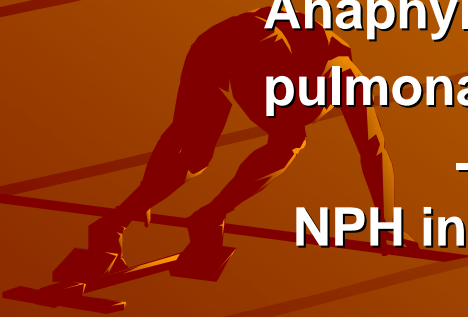
Anaphylaxis - severe systemic hypotension,
pulmonary edema, hypoxia

- more common in diabetics who tried

NPH insulin, postvasectomy, allergy to

fish products and previous exposure to
protamine

Rebound anticoagulation phenomenon



CPB Conduct

Perioperative Adjuncts to Hemostasis and Blood Conservation

Aprotinin

Potent inhibitor of kallikrein, thus inhibits contact activation of coagulation cascade
Inhibits conversion of plasminogen to plasmin
Preserves platelet adhesion and aggregation



Problems:

- anaphylaxis
- renal impairment
- induction of prothrombotic state
- reexposure not recommended

Evaluation of Post-op Bleeding

Transfusion

How much bleeding is too much?

800-1200/24 hrs vs. $>200/\text{hr} \times 2$

1-3% of patients go back to the OR



Risks

Hepatitis develops in up to 7% of patients

Hepatitis C - 85-90%, B - 10-15%

Less than 2% of HIV cases are from transfusions

Now only 0.25% of donor pool is positive

Evaluation of Post-op Bleeding

Differential Diagnosis of Excessive Bleeding Excess Anticoagulants

Persistence of active heparin in blood is the most likely cause for significant prolongation of the ACT or aPTT in the early postoperative period

High concentration of FDP

Tx: Administration of additional protamine
FFP is not particularly effective



Evaluation of Post-op Bleeding

Differential Diagnosis of Excessive Bleeding

Thrombocytopenia and platelet dysfunction

Platelet count of less than 75,000 calls for transfusion of fresh platelets

For actively bleeding patient platelets should be given even if the platelet count is not sufficiently low

Bleeding time is not reliable due to peripheral vasoconstriction and poor perfusion



Evaluation of Post-op Bleeding

Differential Diagnosis of Excessive Bleeding Pathologic Fibrinolysis

Can be recognized intraoperatively when blood clots in the field, but than clots quickly lyse
Postoperatively it manifests by generalized bleeding tendency with derangement of all laboratory parameters



Tx: Amicar, Aprotinin, cryoprecipitate

Board Question #4

The most frequent abnormality of massive blood transfusion:

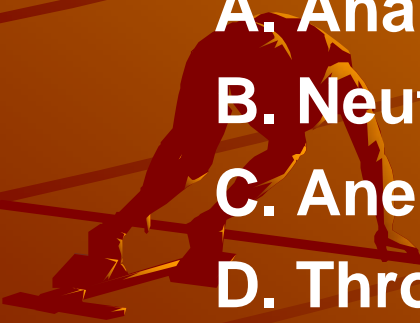
A. Anaphylaxis

B. Neutropenia

C. Anemia

D. Thrombocytopenia

E. Clotting factor V and VIII deficiency



Evaluation of Post-op Bleeding

Differential Diagnosis of Excessive Bleeding

Massive Transfusion

Serious dilution of plasma proteins occurs after transfusion of 1-1.5 times the blood volume

Dilutional thrombocytopenia is the most frequent abnormality

Factors V and VIII deficiency is the next most common cause



Challenges

Jehovah's Witnesses

Patients can provide useful information

Any drugs or fluids containing human proteins (e.g. serum albumin) are usually forbidden

For elective surgery the highest possible hemoglobin level should be sought with the use of hematinic vitamins, Fe and Epogen

Bloodless surgery

Perioperative mortality is about 7%



Challenges

High Risk Patients

Emergent cardiac patient on fibrinolytics,
anticoagulants and platelet inhibitors

Patients with organ system failures

Patients with mechanical assist devices

Take actions specific for each element of the
bleeding diathesis



Challenges

HIT

Thrombosis is more common than hemorrhage

Incidence is 3-5%

Antibodies directed against heparin-PF4 complex

Platelets become activated and aggregate

Hallmark of the diagnosis is thrombocytopenia

during heparin therapy that resolves after heparin withdrawal

ASA and Dextran can reduce heparin-mediated platelet aggregation



Future Trends

Pharmacological Control of Hemostasis

Amicar, Aprotinin

New Heparins and Other Anticoagulants

Lovenox, Fragmin, Orgaran, Normiflo

Near-Patient Coagulation Testing



Thromboembolic Complications of Prosthetic Valves

Mechanical Valves

Bioprosthetic Valves

Anticoagulation for valves in mitral position

Maintain for 3 months

ASA for life advised

Complicating Conditions





MUCHAS GRACIAS

cotrinarosa@hotmail.com