



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Identificación de un patrón tromboelastográfico en niños sometidos a cirugía cardíaca con exposición prolongada a circulación extracorpórea



Orlando J. Tamariz-Cruz^{a,*}, Silvia Cruz-Sánchez^b, Carolina Pérez-Pradilla^c,
Luis G. Motta-Amézquita^a, Hector Díliz-Nava^d y Alexis Palacios-Macedo-Quenot^d

^a Anestesia Cardiovascular, División de Cirugía Cardiovascular, Instituto Nacional de Pediatría. KARDIAS/CMABC, Ciudad de México, México

^b Anestesia Pediátrica, Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

^c Departamento de Anestesia, Instituto Roosevelt de Ortopedia Infantil, Bogotá DC, Colombia

^d División de Cirugía Cardiovascular, Instituto Nacional de Pediatría. KARDIAS/CMABC, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2016

Aceptado el 19 de noviembre de 2016

On-line el 28 de febrero de 2017

Palabras clave:

Tromboelastografía

Cirugía torácica

Hemorragia

Niño

Coagulación sanguínea

R E S U M E N

Introducción: La tromboelastografía se emplea para la orientación en el manejo de la coagulación perioperatoria en el sitio de atención.

Objetivo: Identificar un patrón de coagulación en niños sometidos a tiempos prolongados en circulación extracorpórea, así como su asociación con edad y peso.

Material y métodos: Realizamos un estudio de cohorte en 62 pacientes sometidos a circulación extracorpórea prolongada. Excluimos pacientes con coagulopatía preexistente, empleo de medicamentos interfiriendo con la coagulación, hematocrito >60%, peso <3 kg o con enfermedad hepática. El estudio de tromboelastografía fue realizado en el sitio de atención.

Resultados: Los valores para el tiempo de reacción basales y durante recalentamiento fueron: $8,24 \pm 6,35$ y $7,66 \pm 2,15$ min, respectivamente ($p=0,102$). Los valores para el ángulo basales y durante recalentamiento fueron: $64,89 \pm 13,08$ y $54,67 \pm 8,98$ grados ($p<0,001$). Los valores para amplitud máxima basales y durante recalentamiento fueron: $64,54 \pm 12,31$ y $43,14 \pm 12,47$ mm, respectivamente ($p=0,001$). Dividiendo la cohorte en pacientes menores o mayores a 3 años, o bien en menores o mayores a 10 kg, se observó el mismo comportamiento.

Discusión: Este estudio sugiere la existencia de un patrón tromboelastográfico independiente de la edad o peso en pacientes sometidos a cirugía cardíaca pediátrica con permanencia prolongada en circulación extracorpórea caracterizado por reducción en los valores de ángulo y amplitud máxima, sin modificación en el tiempo de reacción.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. División de Cirugía Cardiovascular, 2.º Piso, Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700 C. Coyoacán, Insurgentes Cuicuilco, 04530. Ciudad de México, México.

Correo electrónico: orlandotamariz@gmail.com (O.J. Tamariz-Cruz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.11.007>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Identification of a thromboelastographic pattern in children undergoing cardiac surgery with prolonged exposure to cardiopulmonary bypass

A B S T R A C T

Keywords:

Thromboelastography
Thoracic surgery
Hemorrhage
Child
Blood coagulation

Background: Point-of-care thromboelastography is used for guiding peri-operative haemostatic therapy.

Objective: To identify a thromboelastographic pattern in children with prolonged cardiopulmonary bypass exposure, and their association with age and weight.

Material and methods: A cohort study of 62 patients undergoing prolonged cardiopulmonary bypass was performed. Patients with preexisting coagulopathy, use of drugs known to interfere with clotting, haematocrit > 60%, weight < 3 kg, or hepatic disease were excluded. The thromboelastography study was conducted at the point of care.

Results: Baseline and rewarming reaction time values were 8.24 ± 6.35 and 7.66 ± 2.15 minutes, respectively ($P = .102$). Baseline and rewarming angle values were 64.88 ± 13.08 and 54.67 ± 8.98 degrees, respectively ($P < .001$). Baseline and rewarming maximum amplitude values were 64.54 ± 12.31 and 43.14 ± 12.47 mm, respectively ($P = .001$). The same trend was observed when the cohort was divided into patients under and over 3 years of age, and patients under and over 10 kg of body weight.

Discussion: This study suggests the existence of a thromboelastographic pattern independent of age or weight in patients undergoing paediatric cardiac surgery with prolonged cardiopulmonary bypass exposure, characterised by a reduction of angle and maximum amplitude values, with no change in reaction time.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El sangrado perioperatorio probablemente es la complicación más común en cirugía cardíaca pediátrica (CCP). Frecuentemente este evento se asocia con un incremento en la estancia hospitalaria o re-intervención quirúrgica en el periodo postoperatorio.

Uno de los principales factores asociados con incremento en el sangrado es la exposición prolongada a circulación extracorpórea (CEC), lo cual también está en relación con la complejidad de la cirugía requerida para la corrección de la enfermedad cardíaca; asimismo, otros factores asociados con mayor riesgo de sangrado son: edad menor a un año, nivel y duración de hipotermia y conteo plaquetario bajo preoperatorio¹.

Con el objetivo de reducir el sangrado perioperatorio en diferentes escenarios, incluyendo CCP, se han propuesto varias estrategias sin que se haya alcanzado un consenso²; sin embargo, un grupo de expertos de la Sociedad Europea de Anestesiología, coordinados por Sibylle A. Kozek-Langenecker, han publicado guías de manejo para el control de sangrado masivo³.

Estas guías incluyen las siguientes recomendaciones:

- Recomendamos el empleo de algoritmos de transfusión incorporando detonantes de intervención predefinidos para guiar las intervenciones dirigidas al control del sangrado transoperatorio (Recomendación Nivel 1B).
- Recomendamos la aplicación de algoritmos de transfusión incorporando detonantes de intervención predefinidos

basados en estudios de monitorización de la coagulación realizados en el sitio de atención para guiar las maniobras correctivas durante cirugía cardiovascular (Recomendación Nivel 1C).

Más recientemente, la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA)⁴ ha publicado guías relacionadas con el manejo perioperatorio de los productos sanguíneos llegando a la misma conclusión que las publicadas por la Sociedad Europea, en el sentido de que el empleo de pruebas viscoelásticas para conformar algoritmos o protocolos de manejo en el ámbito perioperatorio reduce el uso perioperatorio de productos hemáticos.

En el Instituto Nacional de Pediatría (México) empleamos el concepto de diagnóstico en el sitio de atención, y en lo que se refiere a la coagulación utilizamos tromboelastografía (TEG) como monitor de las alteraciones de hemostasia, y con esos fines el objetivo de este estudio está orientado a investigar si existe un patrón de coagulación en niños sometidos a exposición prolongada a CEC, analizando igualmente el efecto del peso y la edad sobre el comportamiento de estas variables^{1,5}.

Material y métodos

Tanto el comité de ética como el de investigación del Instituto Nacional de Pediatría otorgaron el número de registro 060/2012 el 17 de junio y el 20 de julio de 2012, respectivamente. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o representantes legales para la realización de los procedimientos anestésicos, quirúrgicos o para transfusión en caso necesario.

Este es un estudio de cohorte prospectivo, descriptivo y observacional que incluyó a todos los pacientes sometidos a CCP con el potencial de permanecer en CEC por más de 90 min de febrero de 2013 a febrero de 2014. Definimos como exposición prolongada a CEC la mayor a 90 min, basados en experiencias previamente reportadas^{1,5}.

Los criterios de exclusión fueron: coagulopatía preexistente (primaria o secundaria), uso de medicamentos que interfirieran con la coagulación, hematocrito >60%, neonatos a término <3 kg de peso o prematuros y enfermedad hepática conocida.

El riesgo quirúrgico fue determinado empleando la escala *Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Surgery* (RACHS-1)⁶. En todos los casos se tomaron las pruebas convencionales de coagulación, que incluían: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR y conteo plaquetario. No se obtuvieron niveles basales de fibrinógeno.

Para el análisis del sitio de atención empleamos un tromboelastógrafo (TEG Hemostasis Analyzer, Modelo 5000, Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, EE. UU.). El equipo se encuentra ubicado en una oficina junto a la sala de cirugía cardiovascular en el Instituto Nacional de Pediatría y es calibrado diariamente justo antes de cada evento quirúrgico. Los datos de cada paciente son almacenados en el ordenador, que cuenta con el programa de análisis.

A la llegada del paciente a la sala de cirugía, antes de la incisión y después de la inducción anestésica, obtuvimos una muestra de sangre denominada «basal» de 1 ml; la muestra fue procesada en una cubeta con capacidad de 360 µl, agregando caolín como acelerador de la respuesta.

Hacia el final de la cirugía, aun durante la CEC e iniciando el recalentamiento a 32 °C se obtuvo una segunda muestra de sangre que fue procesada en otra cubeta con 360 µl de capacidad con heparinasa, nuevamente agregando caolín.

En todos los casos empleamos ácido tranexámico como antifibrinolítico después de la inducción, tanto para el paciente como para el cebado del circuito de la bomba de CEC. Las dosis de ácido tranexámico fueron: 10 mg/kg como «bolo» intravenoso administrado en 5 min y otros 10 mg/kg para el cebado. Posteriormente se inició una infusión continua del medicamento a una tasa de 5 mg/kg/h durante todo el procedimiento quirúrgico, misma que fue suspendida después de la administración de la protamina.

Para el cebado de la bomba de CEC en pacientes <10 kg se empleó concentrado de hemáties; así mismo, plasma fresco en todos los casos.

Durante el recalentamiento, a los 32 °C, se administraron 125 ml de plasma fresco en el circuito, adicionando otros 125 ml a los 36 °C en todos los casos. Empleamos ultrafiltración continua durante el procedimiento.

Las muestras fueron procesadas por el equipo de perfusión, el cual fue previamente entrenado para la realización de la prueba; la lectura y la interpretación de las curvas de TEG fueron realizadas por los investigadores.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados empleando porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión.

Para establecer diferencias entre las variables de TEG (basal y recalentamiento) se empleó la prueba de la t de Student para datos apareados.

Se analizó la correlación entre la edad y el peso con el tiempo de CEC, empleando prueba de correlación de Pearson con un intervalo de confianza de 95%.

Todos los valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos.

Resultados

Fueron intervenidos quirúrgicamente un total de 183 pacientes durante el periodo de estudio; 63 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. No pudimos obtener información completa de un paciente, por lo que retiramos sus datos; por lo tanto, analizamos un total de 62 pacientes, de los cuales 28 fueron mujeres (45%) y 34 hombres (55%). La mediana de la edad fue de 3,71 años (0,004-16) y la del peso, 13,53 kg (3-51,5).

La tabla 1 muestra el perfil de coagulación convencional (tiempo de protrombina, parcial de tromboplastina, INR y conteo plaquetario). Los valores preoperatorios promedio de los estudios convencionales de coagulación se encontraron dentro de parámetros normales. Asimismo, el nivel basal del hematocrito fue de $45,77 \pm 8,80\%$, y después de CEC fue de $42,03 \pm 8,52\%$ ($p = 0,07$).

La tabla 2 muestra el diagnóstico preoperatorio. El valor promedio en la escala RACHS-1 para la cohorte de acuerdo a los diagnósticos presentados fue de 2,6 (rango 1-6).

En lo que se refiere a las características quirúrgicas, encontramos que la media de tiempo de CEC fue de $217 \pm 103,35$ min, la de pinzamiento aórtico fue de $128,03 \pm 76,80$ min y la de tiempo total de cirugía de $402,95 \pm 157,93$ min; la temperatura promedio durante la CEC fue de $24,02$ °C.

En la tabla 3 se muestra el comportamiento de los parámetros de TEG para la cohorte general. No observamos diferencias significativas ni para el tiempo de reacción (R) ni para lisis del coágulo a 30 min tanto basal o durante el recalentamiento; sin embargo, observamos reducciones significativas tanto en los valores del ángulo como en los de amplitud máxima (MA), específicamente en el periodo de recalentamiento.

Por otra parte, analizamos la correlación entre los valores del ángulo y la MA con el tiempo de permanencia en la CEC. El índice de correlación (r) con respecto a la permanencia en CEC para el ángulo fue de $-0,468$ y para la MA fue de $-0,667$ ($p = 0,001$ y $< 0,001$, respectivamente).

Tabla 1 – Parámetros preoperatorios de coagulación

Parámetro	Media	Rango	DE
Hematocrito (%)	45,77	31-60	8,80
Plaquetas ($10^9/l$)	243,5	70-589	103,74
Tiempo protrombina (s)	12,8	9,2-26,1	2,8
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	31,06	20,6-41,5	6,31
INR	1,05	0,76-1,48	0,25

DE: desviación estándar; INR: *International Normalized Ratio*.

Fuente: autores.

Tabla 2 – Diagnósticos preoperatorios

Ventrículo único (RACHS 3)	11
Transposición de grandes arterias + comunicación interventricular (RACHS 4)	10
Tetralogía de Fallot (RACHS 2)	8
Estenosis aórtica (RACHS 3)	6
Drenaje anómalo total de venas pulmonares (RACHS 2)	4
Coartación e hipoplasia de arco aórtico (RACHS 4)	4
Comunicación interauricular + comunicación interventricular (RACHS 2)	4
Comunicación interventricular (RACHS 2)	4
Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (RACHS 6)	3
Tronco arterioso (RACHS 4)	3
Drenaje anómalo parcial de venas pulmonares (RACHS 1)	2
Anomalia de Ebstein (RACHS 3)	2
Canal auriculoventricular (RACHS 3)	1
Total	62

RACHS: Risk Adjusted Congenital Heart Surgery Score⁶.
Fuente: autores.

Tabla 3 – Características tromboelastográficas basales y durante recalentamiento

n=62	Basal	Recalentamiento	p
Tiempo de reacción (min)	8,24 ± 6,35	7,66 ± 2,15	0,102
Ángulo (grados)	64,88 ± 13,08	54,67 ± 8,98	< 0,001
MA (mm)	64,54 ± 12,31	43,14 ± 12,47	0,001
LY30 (%)	1	1	NS

LY30: lisis a los 30 min; MA: amplitud máxima; NS: no significativo. Se analizaron los niveles de significancia de los valores de tromboelastografía basales y durante recalentamiento en la población general. No se observaron diferencias significativas de los valores del tiempo de reacción y LY30.

Fuente: autores.

La cohorte fue dividida considerando la edad y el peso en <3 años o >3 años y <10 kg o >10 kg (n=31 y 31, respectivamente). Así agrupados, los valores de TEG se presentan en la tabla 4.

Destaca que el valor de R basal para niños <3 años fue de 7,61 ± 3,96 min y durante el recalentamiento de 7,95 ± 2,34 min (p=0,36). El valor de R basal en pacientes

>3 años fue de 9,11 ± 3,61 min y durante el recalentamiento, de 8,27 ± 1,80 min (p=0,08).

Igualmente observamos una reducción significativa de los valores promedio del ángulo y de MA después del recalentamiento en los subgrupos correspondientes a edad y peso. Nuevamente, al analizar la correlación de estos parámetros con la permanencia en CEC observamos la misma tendencia que la descrita para la población general.

Discusión

El objetivo de nuestro estudio fue la identificación de un patrón de comportamiento tromboelastográfico realizado en el sitio de atención en población pediátrica sometida a estancia prolongada en CEC, ya que desde nuestro punto de vista no hay claridad en la definición del comportamiento de los parámetros tromboelastográficos en este grupo de pacientes durante el transoperatorio^{1,5}.

La mayoría de los estudios que analizan el comportamiento de la TEG en CCP se enfocan predominantemente al análisis del sangrado en el postoperatorio (en la unidad de cuidados intensivos) sin hacer énfasis en el comportamiento durante la CEC o inmediatamente después de salir de la ella^{7,8}.

Por otro lado, si bien se asume que la población pediátrica no difiere en cuanto a los valores normales de TEG de los descritos para adultos (considerando pacientes sanos), las diferencias de edad intrapoblacionales (por ejemplo, neonatos vs. lactantes) son factores que también deben ser analizados, ya que existen condiciones que diferencian el comportamiento general de la hemostasia entre los grupos (concentración de componentes del sistema hemostático, tasa de síntesis de los mismos componentes, capacidad total para generar y regular trombina y plasma)⁹. Por lo tanto, consideramos que realizar un análisis discriminando por edad puede aclarar el comportamiento tromboelastográfico.

En relación al peso, cabe mencionar que en nuestra población el 48,2% de los pacientes tiene desnutrición y el 1,8% está emaciado (fuente: Base de datos Institucional 2015. Base de datos procesada y auditada por el proyecto *International Quality Improvement Collaborative [IQIC]* con sede en el Boston Children's Hospital, EE. UU.). Existen publicaciones que analizan los cambios tromboelastográficos en pacientes desnutridos (incluyendo marasmo o kwashiorkor), y los cambios reportados son: trombocitopenia, pobre retracción del coágulo, pobre

Tabla 4 – Comportamiento de los valores de tromboelastografía analizados por edad y peso

Parámetro	R Bs	R Rc	MA Bs	MA Rc	Ang Bs	Ang Rc
< 3 años	7,61 ± 3,96	7,95 ± 2-34 p=NS	64,13 ± 10,2	38,77 ± 1,77 p=0,001	65,27 ± 13,3	51,14 ± 7,5 p=0,001
> 3 años	9,11 ± 3,61	7,27 ± 1,80 p=NS	65,10 ± 14,9	49,18 ± 11,09 p=0,001	64,35 ± 13,0	59,50 ± 8,7 p=0,001
< 10 kg	7,20 ± 3,81	7,93 ± 2,71 p=NS	65,09 ± 10,18	37,71 ± 11,82 p=0,001	66,43 ± 12,6	51,10 ± 7,64 p=0,001
> 10 kg	8,27 ± 2,94	7,39 ± 1,33 p=NS	63,99 ± 14,27	48,56 ± 10,75 p=0,001	63,34 ± 13,6	58,25 ± 8,90 p=0,001

Ang: ángulo; Bs: basal; MA: máxima amplitud; NS: no significativo; Rc: recalentamiento.
Fuente: autores.

producción de trombina (curva V) y, en general, tendencia a una pobre coagulación¹⁰; por ello, decidimos también analizar nuestra población en una subdivisión marcada por el peso.

Miller et al.¹¹, en un estudio parteaguas en 1997, sugirieron que las pruebas convencionales de coagulación podrían no ser útiles para la predicción de sangrado postoperatorio. Este estudio sugiere que la TEG en el sitio de atención podría ser un método para analizar los trastornos de la coagulación en este grupo de pacientes. Considerando esto, presentamos los valores normales de TEG para los elementos analizados en este estudio de la curva de TEG: tiempo de reacción (R): 4-8 minutos; ángulo: 47-64 grados; MA: 54-72 mm, y lisis a los 30 min: 0-8%¹².

Tomando en cuenta esos parámetros y pasando a nuestro análisis, los resultados de la muestra general arrojaron un patrón consistente: valores de lisis a los 30 min y R sin alteraciones durante el recalentamiento, así como reducciones significativas en los valores del ángulo y MA en pacientes que permanecen por más de 90 min en CEC. Al diferenciar por edad y peso encontramos el mismo patrón observado en la población general. Tres factores pueden influir en este hallazgo:

- El empleo de plasma fresco congelado para el cebado del circuito de la bomba de CEC.
- El uso de ultrafiltración continua (CUF por sus siglas en inglés) durante la cirugía.
- El empleo de ácido tranexámico durante todo el procedimiento.

El empleo del plasma para el cebado del circuito ha sido cuestionado, ya que se le asocia con hemodilución, lo cual eventualmente conduce a un incremento en el sangrado y la consecuente mortalidad; sin embargo, para nosotros el empleo de plasma en el cebado del circuito es una práctica regular, y creemos que nuestros resultados apoyan que esto podría tener un efecto benéfico, como lo reflejan los valores de R en la cohorte después de CEC. Más aún, también administramos una dosis de plasma a los 33 y 36 °C todavía durante la CEC y tratamos de reducir la hemodilución empleando CUF como parte de la técnica de perfusión en todos los casos, y consideramos que esto pudo haber tenido un efecto en los resultados observados. Algunos investigadores han sugerido que la ultrafiltración modificada (MUF por sus siglas en inglés) podría conferir menor hemodilución y a la vez reducir las consecuencias asociadas al empleo de plasma durante la derivación extracorpórea; sin embargo, el objetivo de este estudio no se centra en las estrategias de filtración, por lo que creemos que deben realizarse estudios diseñados para detectar diferencias entre los dos procedimientos (CUF y MUF)¹³⁻¹⁷.

Buscamos correlaciones entre el tiempo de exposición a CEC y el comportamiento de los valores de MA y ángulo, observando que a mayor tiempo de exposición de CEC existe un menor valor de MA y ángulo, lo cual está en concordancia con lo sugerido por otros autores¹¹. Es importante destacar que las reducciones encontradas en los valores de MA (plaquetas) en el recalentamiento son significativas y por debajo de los valores de referencia; sin embargo, las reducciones en los niveles del ángulo (fibrinógeno) en el mismo periodo, si bien son significativas, se encuentran dentro de los parámetros normales. Si

esto tiene o no una representación clínica deberá ser analizado por nuevos estudios.

Otras investigaciones han sugerido patrones de comportamiento semejantes al aquí presentado pero empleando otras pruebas viscoelásticas, como ROTEM en cirugías con tiempos de CEC superiores a 90 min, y describen alteraciones en la formación y fortaleza del coágulo generadas por alteraciones plaquetarias como las aquí encontradas¹⁸.

En conclusión, describimos un patrón de coagulación obtenido mediante TEG realizado en el sitio de atención en pacientes sometidos a CCP con tiempos prolongados de permanencia en CEC. El patrón está caracterizado por una reducción significativa en los valores del ángulo y la MA sin modificaciones en los valores del tiempo de reacción (R) o lisis a los 30 min durante el recalentamiento.

Consideramos que el efecto que tiene un tiempo prolongado de CEC, independientemente de la edad o el peso, es sobre las plaquetas (cantidad y/o adhesividad) y en menor medida sobre los niveles de fibrinógeno (representados por el ángulo). Sugerimos que la ausencia de modificaciones en los valores de R puede deberse al empleo de plasma en el cebado del circuito de CEC.

La correlación clínica de estos hallazgos deberá ser evaluada por nuevas investigaciones.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado con recursos departamentales.

Conflicto de intereses

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss products and blood product transfusions: A multivariate analysis in children undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1999;89:57-64.
2. Dixon B, Santamaria J, Campbell D. Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery. *Chest*. 2005;128:229-36.

3. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of Severe Perioperative Bleeding. Guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-82.
4. ASA Task Force on Perioperative Blood Management. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management. *Anesthesiology.* 2015;122:241-75.
5. Salis S, Mazzanti V, Maerli G, Salvi L, Calogero CT, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2008;22:814-22.
6. Jenkins K, Gauvreau J, Newburger J, Spray TL, Moller JH, Lezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:110-8.
7. Niebler RA, Gill JC, Brabant CP, Mitchell ME, Nugent M, Simpson P, et al. Thromboelastography in the assessment of bleeding following surgery for Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2012;3:433-8.
8. Pekelharing J, Furk A, Banya W, Macrae D, Davidson SJ. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the pediatric intensive care unit. *Int J Lab Hem.* 2014;36:465-71.
9. Latham GJ, Eisses MJ, Bender MA, Haberkern CM. Essentials of Hematology. En: Coté CJ, Lerman J, Tobres D, editores. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children.* 5th edition Philadelphia, PA: Elsevier Saunders Inc; 2013. p. 178-97.
10. Jain K, Singh SD, Mukerjee DP. Observations on thromboelastographic patterns and coagulation changes in malnutrition (marasmus and kwashiorkor). *Indian Pediatr.* 1979;16:1115-9.
11. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH. Predicting and treating coagulopathies after CPB in children. *Anesth Analg.* 1997;85:1196-202.
12. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, Horton SB, Monagle PTL. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. *Anesth Analg.* 2007;105:1610-3.
13. Miao X, Liu J, Zhao M, Cui Y, Feng Z, Zhao J, et al. The influence of cardiopulmonary bypass priming without FFP on postoperative coagulation and recovery in pediatric patients with cyanotic congenital hearts disease. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1437-43.
14. Desborough M, Sandu R, Brunskill SJ, Doree C, Trivella M, Montedori A, et al. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochran Database of Systematic Reviews.* 2015;14:CD007614.
15. Brauer SD, Applegate R, Jameson JJ, Lauer RE, Herrmann PC, Bull BS. Association of plasma dilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and mortality. *J Cardiovasc Thorac Anesth.* 2013;27:845-52.
16. Draaisma AM, Hazekamp MG, Frank M, Anes N, Schoof PH, Huysmans HA. Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:521-5.
17. Steffens TG, Kohmoto T, Edwards N, Wolman RL, Holt DW. Effects of modified ultrafiltration on coagulation as measured by the thromboelastograph. *J Extracorp Technol.* 2008;40:220-33.
18. Tirosh-Wagner T, Staruss T, Rubinshtein M, Tamarin I, Mishaly D, Paret G. Point of Care Testing in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:794-8.