

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

**USO DE FACTOR VIIa RECOMBINANTE ACTIVADO
EN PACIENTES DE CIRUGIA CARDIACA
CON SANGRADO REFRACTARIO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA
CARDIOTORACICA

PRESENTA:

DR. GUILLERMO PRADO VILLEGAS



HOSPITAL DE
CARDIOLOGIA
CMN SIGLO XXI

ASESORES: DR. SERAFIN RAMIREZ CASTAÑEDA
DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA
DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. GUILLERMO PRADO VILLEGAS
AUTOR
JEFE DE RESIDENTES DE CIRUGIA CARDIOTORACICA
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. ARMANDO MANCILLA OLIVARES
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. SERAFIN RAMIREZ CASTAÑEDA
ASESOR DE TESIS
CIRUJANO CARDIOTORACICO ADSCRITO AL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA
ASESOR DE TESIS
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGIA CARDIOTORACICA
JEFE DE DIVISION DE CIRUGIA CARDIOTORACICA DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI

DR. RUBEN ARGÜERO SANCHEZ
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
CIRUGIA CARDIOTORACICA
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

DELEGACION UNIDAD DE ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

AUTOR.

APELLIDO PATERNO: PRADO MATERNO: VILLEGAS. NOMBRE: GUILLERMO.

MATRICULA: s/m. ESPECIALIDAD: CIRUGIA CARDIOTORACICA.

FECHA GRAD: 28/02/08

TITULO DE TESIS: **USO DE FACTOR VIIa RECOMBINANTE ACTIVADO EN PACIENTES DE CIRUGIA CARDIACA CON SANGRADO REFRACTARIO**

RESUMEN:

INTRODUCCION: La cirugía cardíaca conlleva un alto riesgo de sangrado. Del 5-10% de los pacientes operados, requieren de una reexploración quirúrgica. El sangrado y la reoperación son factores independientes de resultados adversos. El Factor VIIa recombinante Activado (rFVIIa, NovoSeven®), esta autorizado actualmente solo para el tratamiento de sangrado excesivo de pacientes hemofílicos tipo A y B con niveles altos de inhibidores. El presente estudio tiene por objeto presentar nuestra experiencia inicial con el rFVIIa, como terapia de rescate, en pacientes de cirugía cardíaca que presentaron sangrado excesivo refractario a tratamiento médico en el posoperatorio inmediato. **OBJETIVOS:** Evaluar el efecto hemostático del rFVIIa, en el control del sangrado posoperatorio refractario a tratamiento médico, en la cirugía cardíaca. **METODOLOGÍA:** Estudio prospectivo, de casos y controles en pacientes posoperados de cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar, con sangrado excesivo que no responden a la terapia convencional, del periodo de enero a junio del 2007, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI. El grupo problema 8 casos tratado con rFVIIa a dosis de 80 µg/kg/dosis vs grupo control tratado solo con manejo médico. Se compararon requerimientos de hemoderivados, volumen de sangrado, alteraciones en las pruebas de coagulación, y reoperación. El análisis estadístico se realizó con pruebas no paramétrica, U de Mann-Whitney, prueba exacta de Fisher ($p < 0.05$). **RESULTADOS:** Del periodo comprendido de enero a junio del 2007, se captaron 8 pacientes con sangrado posoperatorio excesivo refractario a tratamiento médico a los que se les aplico rFVIIa (grupo A) y se comparo con grupo control de 8 pacientes con características similares, a los que no se les administro nada (grupo B). Se obtuvo menor cantidad de sangrado posoperatorio en el grupo A ($226.25 \text{ml} \pm 316.13$) que en el grupo control B ($640 \text{ml} \pm 274.4$) ($p = 0.021$), menor número de reoperaciones en el grupo A que en el B ($p = 0.039$). Ocurrieron 3 eventos vasculares trombóticos en 2 pacientes, que no se pueden adjudicar al uso del rFVIIa, aun que no se descarta. **DISCUSIÓN:** Encontramos una significancia estadística que apoya el uso del rFVIIa como terapia de rescate, ya que disminuye el sangrado posoperatorio y evita la reoperación de estos pacientes. La posibilidad de que el rFVIIa ocasionara los eventos trombóticos existe. **CONCLUSIONES:** El uso del rFVIIa, puede ser útil como terapia de rescate, en los pacientes posoperados de cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar con sangrado excesivo, que no responde a la terapia habitual.

PALABRAS CLAVE

1) FACTOR VIIa RECOMBINANTE ACTIVADO 2) CIRUGIA CARDIACA 3) SANGRADO
4) HEMOSTASIA 5) TRANSFUCION. 6) TROMBOEMBOLISMO

PAGS) 52

TIPO DE INVESTIGACION: INVESTIGACION CLINICA.
TIPO DE DISEÑO: PROSPECTIVO, TRANSVERSAL.
TIPO DE ESTUDIO: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

INDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCION.....	7
ANTECEDENTES	
a) DESARROLLO DEL rFVIIa.....	9
b) MECANISMOS DE ACCION	11
c) GENERACION DE TROMBINA DEPENDIENTE DEL FT.....	12
d) GENERACION DE TROMBINA INDEPENDIENTE DEL FT.....	13
e) MODELO GENERAL DEL MECANISMO DE ACCION.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
OBJETIVOS.....	19
HIPOTESIS.....	20
DISEÑO.....	21
MATERIAL Y METODO.....	26
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFIA.....	39
REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

BCE: bomba de circulación extracorpórea

DCP: derivación cardiopulmonar

rFVIIa: factor VIIa recombinante activado

FT: factor tisular

FX: factor X

TAFI: thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor

TP: tiempo de protrombina

TTP: tiempo de tromboplastina.

ACT: Tiempo de coagulación activada.

INR: International normalized ratio.

RESUMEN

TITULO: Uso de Factor VIIa Recombinante Activado en pacientes de cirugía cardiaca con sangrado refractario.

INTRODUCCION: La cirugía cardiaca conlleva un alto riesgo de sangrado. Del 5-10% de los pacientes operados, requieren de una reexploración quirúrgica. El sangrado y la reoperación son factores independientes de resultados adversos. El Factor VIIa recombinante Activado (rFVIIa, NovoSeven®), esta autorizado actualmente solo para el tratamiento de sangrado excesivo de pacientes hemofílicos tipo A y B con niveles altos de inhibidores. El presente estudio tiene por objeto presentar nuestra experiencia inicial con el rFVIIa, como terapia de rescate, en pacientes de cirugía cardiaca que presentaron sangrado excesivo refractario a tratamiento médico en el posoperatorio inmediato.

OBJETIVOS: Evaluar el efecto hemostático del rFVIIa, en el control del sangrado posoperatorio refractario a tratamiento médico, en la cirugía cardiaca.

METODOLOGÍA: Estudio prospectivo, de casos y controles en pacientes posoperados de cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar, con sangrado excesivo que no responden a la terapia convencional, del periodo de enero a junio del 2007, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI. El grupo problema 8 casos tratado con rFVIIa a dosis de 80 µg/kg/dosis vs grupo control tratado solo con manejo médico. Se compararon requerimientos de hemoderivados, volumen de sangrado, alteraciones en las pruebas de coagulación, y reoperación. El análisis estadístico se realizó con pruebas no paramétrica, U de Mann-Whitney, prueba exacta de Fisher ($p < 0.05$).

RESULTADOS: Del periodo comprendido de enero a junio del 2007, se captaron 8 pacientes con sangrado posoperatorio excesivo refractario a tratamiento médico a los que se les aplico rFVIIa (grupo A) y se comparo con grupo control de 8 pacientes con características similares, a los que no se les administro nada (grupo B). Se obtuvo menor cantidad de sangrado posoperatorio en el grupo A ($226.25\text{ml} \pm 316.13$) que en el grupo control B ($640\text{ml} \pm 274.4$) ($p = 0.021$), menor número de reoperaciones en el grupo A que en el B ($p = 0.039$). Ocurrieron 3 eventos vasculares trombóticos en 2 pacientes, que no se pueden adjudicar al uso del rFVIIa, aun que no se descarta.

DISCUSIÓN: Encontramos una significancia estadística que apoya el uso del rFVIIa como terapia de rescate, ya que disminuye el sangrado posoperatorio y evita la reoperación de estos pacientes. La posibilidad de que el rFVIIa ocasionara los eventos trombóticos existe.

CONCLUSIONES: El uso del rFVIIa, puede ser útil como terapia de rescate, en los pacientes posoperados de cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar con sangrado excesivo, que no responde a la terapia habitual.

PALABRAS CLAVE: factor VIIa recombinante activado, cirugía cardiaca, sangrado, hemostasia, transfusión, tromboembolismo.

ABSTRACT

TITLE: Use of Recombinant Activated Factor VIIa after cardiac surgery with refractory bleeding.

INTRODUCTION: Major bleeding occurs frequently in cardiac surgery. Patients with significant bleeding often require reoperation; rates of reoperation for bleeding vary between 5-10%. Bleeding and surgical re-exploration are both independent predictors of an adverse outcome. Factor VIIa recombinant is indicated for the treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia A or B with high levels of inhibitors. We present our initial experience with rFVIIa, as a salvage use after inadequate response to conventional therapy in patients with major bleeding in the post bypass coagulopathy period.

OBJECTIVES: Evaluate the haemostatic response of recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) used as the last resort for refractory bleeding after cardiac surgery.

METHODOLOGY: Eight consecutive patients with excessive bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, met the criteria and did not respond to optimal treatment FG, rFVIIa was given as a bolus injection a dose of 80µg/kg was used, the same dose was repeated 2 hours after the previous injection if the bleeding had not decreased. A control of 8 cases with out rFVIIa was compared, registering transfusion of packed red blood cells, fresh frozen plasma and platelet concentrates, postoperative blood loss, bleeding abnormalities and reexploration. Nonparametric statistics were used, McNemar test for paired groups and Fisher's exact test for independent group, for continuous variables, Wilcoxon's paired signed rank test, for intergroup analyses the Mann-Whitney U test ($p < 0.05$).

RESULTS: From January to June 2007, eight continuous patients had excessive refractory bleeding after cardiac surgery, this patients receive rFVIIa, group A and were comparative analyzing with a control group B. Blood loss ($p=0.021$), reexploration ($p=0.039$), and INR ($p=0.010$) were significantly reduced in the period after the administration of rFVIIa, there were no differences in the transfusion requirements and the other bleeding abnormalities. There were 3 thrombotic events in 2 patients.

DISCUSSION: rFVIIa may be useful in preventing reexploration in uncontrolled postoperative bleeding in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. There is some probability that rFVIIa could cause those thrombotic events.

CONCLUSIONS: The rFVIIa might be useful has a rescue therapy, uncontrolled postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

KEY WORDS: recombinant activated factor VII, cardiac surgery, bleeding, hemostasis, transfusion, and thromboembolism.

INTRODUCCION.

La cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar (DCP), conlleva un riesgo elevado de sangrado; los reportes de literatura mundial indican que aproximadamente de un 5 % a un 10 % ^(1,2) de los pacientes operados, requieren de una reexploración quirúrgica. En nuestro Hospital esta cifra es de un 4%. Antes de que el paciente llegue a la sala de operaciones para re-explorarse se emplea una terapia farmacológica agresiva y restitución de volumen, se transfunden hemoderivados hasta en un 80% de los pacientes operados y en el 100% de los pacientes con sangrado mayor a lo habitual ⁽³⁾. En los Estados Unidos de Norte América, los pacientes operados de corazón consumen aproximadamente del 10 al 25% de los productos transfundidos anualmente ^(4,5), lo que ocasiona un gasto alto para el paciente y para la institución, además de la dificultad para conseguir productos hemáticos suficientes. Actualmente existen una gran variedad de productos farmacológicos que se utilizan para mejorar el estado de coagulación, sin embargo, existen pacientes que tienen un alto riesgo de sangrado como aquellos que recientemente han recibido antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, pacientes que tienen fenómenos inflamatorios sistémicos importantes por tiempo prolongado de derivación cardiopulmonar como es el caso de cirugías cardíacas combinadas, cirugías de aorta o reoperaciones. También entran en este grupo de riesgo pacientes con enfermedades como falla hepática o renal y pacientes con otras coagulopatías. Para estos pacientes de alto riesgo es necesario implementar y utilizar estrategias que eviten o prevengan el sangrado postoperatorio excesivo ^(6,7), ya que una reexploración quirúrgica se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad de hasta tres a cuatro veces mas ⁽⁸⁾. A su vez es necesario también disminuir el uso excesivo de agentes hemostáticos y productos hematológicos ya que su uso no es inocuo.

El presente estudio tiene por objeto presentar nuestra experiencia con el uso del Factor VIIa recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®) como terapia de rescate, en pacientes posoperados de corazón con DCP, que presentaron un sangrado refractario a tratamiento médico en el postoperatorio inmediato. El rFVIIa ha sido diseñado para el tratamiento de pacientes hemofílicos tipo A y B que han desarrollado inhibidores a los factores VIII y factor IX de la coagulación. Es obtenido mediante tecnología recombinante a través de la clonación de genes en células renales de hámster recién nacido. Por lo tanto el factor VIIa es una proteína de la coagulación que induce la hemostasia activando directamente el factor X, iniciándose la conversión de protrombina en trombina, lo que conduce a la formación de tapón hemostático convirtiendo al fibrinógeno en fibrina. El rFVIIa forma un complejo con el Factor Tisular (FT) fosfolípido, el cual es expuesto localmente después de que la pared vascular sufre alguna lesión, por lo que la actividad de este factor sólo induce hemostasia local ^(9,10).

ANTECEDENTES.

DESARROLLO DEL FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO

Tradicionalmente, los concentrados de complejos de protrombina han sido utilizados en el tratamiento episodios de sangrado o durante procedimientos quirúrgicos en los pacientes con hemofilia complicada con inhibidores, sin embargo estos agentes tienen una baja eficacia, del 50-60% ^(11,12) y están asociados a complicaciones tromboembólicas ⁽¹³⁾.

La hipótesis inicial fue, que el factor VIIa podría servir como una alternativa útil para tratar a estos pacientes hemofílicos con inhibidores, ya que es virtualmente degradado e inactivado por estos inhibidores. Por lo que no ocasionaría una coagulación sistémica, mientras que si favorecería la coagulación en los sitios de lesión vascular, en donde se expresa el factor tisular.

En 1983, aparece por primera vez el reporte del uso exitoso del factor VIIa derivado del plasma humano purificado en dos pacientes con hemofilia A con títulos altos de inhibidores ⁽¹⁴⁾. Sin embargo su uso no era una realidad para la mayoría de los pacientes hemofílicos, debido a las bajas concentraciones de este factor en el plasma, aunado a lo complicado el proceso de purificación.

En 1986, el factor VII fue clonado ⁽¹⁵⁾. El ADNc se transfirió en las células renales de hámster recién nacido ⁽¹⁶⁾ y muy pronto fue posible la producción a gran escala de esta proteína, mediante técnica de ADN recombinante. De ahí su nombre factor VIIa recombinante activado (rFVIIa por sus siglas en inglés).

El primer caso publicado del uso del rFVIIa en un paciente con hemofilia A complicada con inhibidores, aparece en 1988 ⁽¹⁷⁾. Y su uso se extendió en numerosos programas.

Los candidatos elegibles para su utilización eran pacientes con hemofilia adquirida y pacientes con hemofilia complicada con inhibidores, que presentaban sangrados, que comprometían una extremidad o la vida y que no respondían a la terapia convencional, así como pacientes hemofílicos sujetos a cirugía electiva. Todos los estudios demostraron el uso seguro del rFVIIa así como su alta efectividad tanto en los eventos de sangrado incontrolable como durante la cirugía electiva ⁽¹⁸⁻²²⁾.

El rFVIIa (NovoSeven®) fue aprobado para su uso en Europa en 1996, en los Estados Unidos en 1999, y en Japón en el 2000. La dosis recomendada oscila de los 90 a los 120 µg/kg en bolo cada 2 hr. Sin embargo se han reportado dosis de hasta 300 µg/kg ⁽²³⁾. También se ha descrito su uso en forma de infusión continua y parece ser que este método es menos efectivo, al menos en algunos casos ^(24,25). La recuperación y la tasa de depuración del rFVIIa varía substancialmente de paciente a paciente, por ejemplo en los pacientes pediátricos parece ser mas rápida comparada con los adultos, la vida media es de 1.3 vs 2.7 horas respectivamente ⁽²⁶⁾. El tratamiento idealmente debe alcanzar concentraciones de los 60-90U/ml, que corresponde a 1.2-1.8 µg/ml ó 24-36nM ⁽²⁷⁾.

MECANISMO DE ACCION.

Los mecanismos moleculares responsables de la acción hemostática del rFVIIa en los diferentes escenarios clínicos en que se aplica, son mucho más complejos de lo que originalmente se pensó. No está claro por qué se requieren concentraciones plasmáticas tan elevadas en los pacientes con hemofilia, y tampoco si estos niveles son necesarios en otros escenarios clínicos.

El rFVIIa activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, que consiste de 406 residuos de aminoácidos (MW 50K Dalton) y es estructuralmente similar al factor VIIa derivado del plasma humano.

GENERACION DE TROMBINA DEPENDIENTE DEL FACTOR TISULAR.

Inicialmente, el mecanismo de acción del rFVIIa en la hemofilia se basaba en la generación de trombina dependiente del factor tisular (FT). La incidencia, extremadamente baja, de fenómenos trombóticos asociados al uso del rFVIIa se explicaba por la necesaria presencia del FT para que el FVIIa se activara. Se demostró experimentalmente en chimpancés sin sangrado, que la infusión del rFVIIa, ocasionaba un aumento significativo en los niveles plasmáticos de fragmentos de protrombina y de la activación de péptidos del factor IX y X ⁽²⁸⁾. Este efecto podía ser abolido por la infusión previa de un anticuerpo inhibitorio en contra del FT, lo que sugería un mecanismo dependiente del FT. Aun así no estaba claro por que se requerían relativamente altas concentraciones de rFVIIa para obtener el efecto hemostático. Estudios in vitro han proporcionado una explicación a la necesidad de altas concentraciones de rFVIIa.

En un modelo experimental empleando proteínas purificadas, Van't Veer y cols ⁽²⁹⁾, demostraron que el cimógeno endógeno del factor VII inhibe la coagulación inducida por el FT a bajas concentraciones de este último. En ausencia de factor VIII, la presencia del cimógeno del factor VII significativamente inhibe la generación de trombina. La adición de rFVIIa en concentraciones farmacológicamente significativas restaura la generación de trombina a niveles encontrados en la presencia del factor VIII. El efecto inhibitorio del cimógeno del factor VII en la coagulación de los hemofílicos se confirmó en estudios experimentales utilizando modelos basados en plasma ⁽³⁰⁾.

GENERACION DE TROMBINA INDEPENDIENTE DEL FACTOR TISULAR.

En las fases tempranas del desarrollo del rFVIIa, se observó que el rFVIIa acortaba no solo el tiempo de protrombina (TP), sino también el tiempo parcial de tromboplastina (TTP). Este fenómeno se explicó por una activación del factor X, por el factor rFVIIa, independiente del FT ⁽³¹⁾. De hecho en sistemas purificados sin FT, se demostró que el factor VIIa derivado del plasma, activa directamente al factor X (FX) en presencia de calcio y fosfolípidos, aunque a niveles más bajos que en presencia del FT ⁽³²⁾. Luego entonces surgió la hipótesis de un mecanismo de acción fisiológicamente relevante independiente del FT, ya que el mecanismo dependiente del FT no podía explicar las relativas altas concentraciones de rFVIIa requeridas para una eficaz hemostasia. Ya que la constante Cinética (por sus siglas en inglés Kd) para la unión del rFVIIa con el FT es de alrededor de los 0.5nM ⁽³³⁾ y la concentración del rFVIIa requerida para una hemostasia efectiva es de aproximadamente dos órdenes de magnitud más alta, parece poco probable que la interacción del FT-rFVIIa sea el único mecanismo responsable de la hemostasia.

Se ha propuesto un mecanismo de activación celular independiente del FT. En modelos experimentales, *in vitro*, se demostró que el rFVIIa podía activar el FX en la superficie de monocitos aislados independiente del FT ⁽³⁴⁾.

Monroe y colaboradores ⁽³⁵⁾ demostraron, que el rFVIIa es capaz de unirse directamente a la superficie de las plaquetas activadas en suspensión (con una Kd de alrededor 90nM) y activar directamente al FX independientemente del FT.

MODELO GENERAL DEL MECANISMO DE ACCION DEL rFVIIa

En resumen, la eficacia del rFVIIa en sus diferentes aplicaciones, presumiblemente radica en su habilidad para generar trombina en los sitios de lesión. En el momento actual existe muy poca evidencia de que el rFVIIa pueda afectar la hemostasia independientemente de la trombina, aunque no se puede descartar, que el efecto directo en las células, contribuya a la inducción de un coagulo mas estable ⁽³⁶⁾. En general se describen 3 fases en la activación de la hemostasia:

Hemostasia primaria: Iniciada con la vasoconstricción, seguida de adhesión de las plaquetas segundos después, y la agregación plaquetaria con contracción que ocurre en los minutos siguientes. La respuesta inicial al daño endotelial, es la constricción del vaso dañado, lo que disminuye el flujo de sangre y por lo tanto su extravasación ⁽³⁷⁾. La exposición de los componentes subendoteliales como la colágena, promueve la adhesión plaquetaria. La adherencia de las plaquetas al sub-endotelio ocasiona la activación plaquetaria y la formación de los agregados plaquetarios, esto es, el coagulo ⁽³⁸⁾.

La hemostasia secundaria: se da a los pocos segundos de iniciado el proceso de coagulación y que consiste en la interacción de los factores de la coagulación. Ocurre en la superficie de las células que llevan el FT y activan a las plaquetas, lo que resulta en la generación del coagulo de trombina en el sitio de la lesión vascular.

Basados en el modelo celular, la coagulación ocurre en tres fases interpuestas entre sí: la iniciación, la amplificación y la propagación ⁽³⁹⁾.

En **la fase de iniciación**: una vez lesionada la pared del vaso, el FT, es expuesto a el complejo circulante del Factor VII/VIIa, lo que forma el complejo FT/VIIa que dispara la coagulación. En la superficie de las células que expresan el FT este complejo FT/VIIa, ocasiona la conversión del factor IX en IXa, al factor X en Xa, este ultimo une al factor Va en la superficie celular.

A continuación en **la fase de amplificación**: el complejo Xa/Va activa pequeñas cantidades de protrombina en trombina a nivel de la superficie de las células subendoteliales. Está limitada cantidad de trombina activa a los factores V, VIII y a las plaquetas. Las plaquetas así activadas, se unen al factor Va, VIIIa y al IXa ⁽⁴⁰⁾.

En **la fase de propagación**, las plaquetas activadas con trombina, cambian su configuración y expresan fosfolípidos de carga negativa que fijan a los complejos de VIIa/IXa, esto ocasiona la activación del factor X en la superficie plaquetaria. El complejo Xa/Va activa grandes cantidades de protrombina a trombina, lo que promueve la conversión del fibrinógeno en fibrina, este estabiliza al factor XIII. La cantidad y velocidad de generación de la trombina determina la fuerza el coagulo hemostático ⁽⁴¹⁾.

El coágulo de trombina es muy importante ya que: **(a)** convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina, los cuales polimerizan y forman el esqueleto matriz del coágulo hemostático, **(b)** activa a mas plaquetas y otros factores de la coagulación, y por lo

tanto amplifica el sistema, **(c)** activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (por sus siglas en inglés: TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) el cual protege al coágulo de la fibrinólisis y **(d)** activa al factor VIII el cual ayuda a estabilizar el coágulo hemostático ⁽⁴²⁾.

En dosis farmacológicas, el rFVIIa activa directamente al factor X en la superficie de las plaquetas activadas. Una vez activado el factor Xa en combinación con el factor Va genera grandes cantidades de trombina. Que como ya se comentó, conlleva a la formación de un coágulo hemostático, a nivel de los sitios de lesión vascular ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. El rFVIIa actúa en el sitio de la lesión vascular, en donde el FT está expuesto (figura 1).

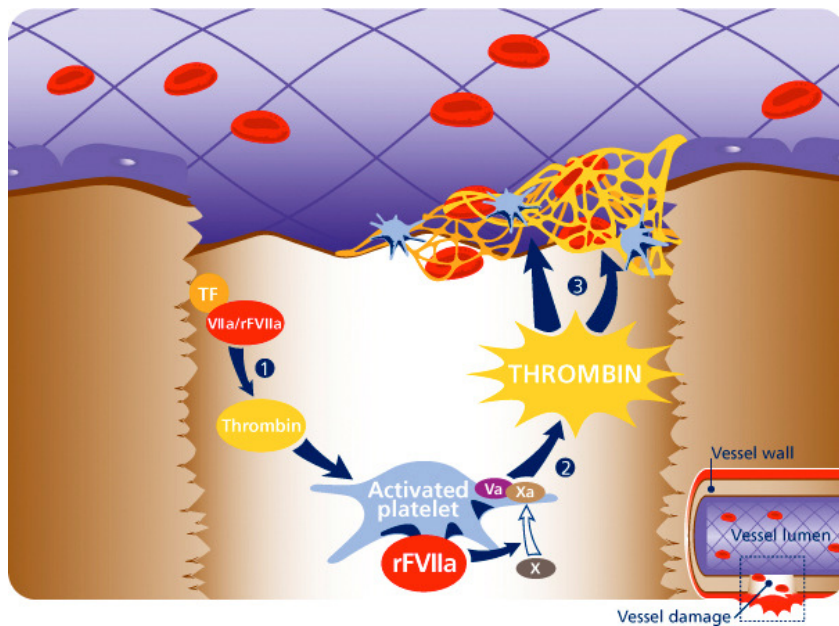


Fig. 1. Modelo celular del mecanismo general de acción del rFVIIa en el sitio de lesión vascular. TF: factor tisular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sangrado posoperatorio ocurre con una frecuencia del 3-16% en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ⁽⁴⁶⁾; los cuales utilizan del 10 al 20% de los productos sanguíneos que se transfunden anualmente en los EEUU ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Controlar el sangrado excesivo, es un objetivo deseable, ya que éste se asocia a una morbilidad y mortalidad elevadas ⁽⁴⁷⁾.

Eleva el consumo de recursos, los costos hospitalarios y habitualmente agota las reservas del banco de sangre ⁽⁴⁹⁻⁵⁶⁾. A diferencia de otros escenarios, el tratamiento agresivo del sangrado también está asociado con efectos adversos severos, debido a la inducción de un estado de hipercoagulabilidad, que puede estar asociado a falla orgánica temprana ^(57,58).

Una gran variedad de definiciones de sangrado excesivo se han propuesto. Utilizando estas definiciones, el sangrado excesivo se presenta en el 5% de los casos ⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Estos pacientes habitualmente requieren reoperación en un rango que varía del 5-10%. En el 50 al 60% de los casos se logra identificar una etiología que es corregible mediante cirugía; en el resto, no se identifica una causa que pueda ser corregida mediante cirugía y es adjudicada a trastornos de la coagulación, lo que se ha denominado como una etiología no quirúrgica ^(55, 63, 64). Tanto el sangrado como la re-exploración quirúrgica, son predictores independientes de resultados adversos ⁽⁶⁵⁾.

Estudios previos ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾, sobre el uso del factor VIIa recombinante activado, en la cirugía cardíaca, no han demostrado su utilidad, como terapia de rescate en paciente con sangrado excesivo que no responden a la terapia convencional.

Potencialmente, puede ser utilizado como una terapia de rescate, eficaz y segura, al disminuir: los requerimientos de hemoderivados, las alteraciones en la coagulación asociada a la DCP, el volumen de sangre perdido en el posoperatorio inmediato y a su vez disminuir la necesidad de reoperación en los casos que el sangrado no se deba a una evidente etiología quirúrgica ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia hemostática, del uso del rFVIIa, en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con DCP, que cursan con sangrado posoperatorio excesivo, refractario a tratamiento médico convencional.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Comparar el volumen de sangrado posoperatorio, entre un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiaca con DCP, a los que se les aplico rFVIIa (grupo problema A), como terapia de rescate, por sangrado posoperatorio excesivo que no respondía a la terapia médica convencional vs un grupo control (grupo control B), con las mismas características pero a los que no se les administro el rFVIIa y solo se trataron de la forma convencional.
- b) Comparar el número total de hemoderivados utilizados, entre el grupo problema A y el grupo control B.
- c) Comparar la proporción de pacientes reoperados, entre el grupo problema A y el grupo control B.
- d) Comparar las alteraciones en la hemoglobina, hematocrito, TP, INR, TTP, plaquetas, fibrinógeno y lactato entre el grupo problema A y el grupo control B, como indicadores bioquímicos de alteración en la hemostasia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- a) Detectar posibles efectos adversos de origen trombótico, ocasionados por el uso del rFVIIa.

HIPOTESIS

- 1) El volumen de sangrado en el posoperatorio inmediato será significativamente menor, en un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con DCP, a los que se les aplicó rFVIIa (grupo problema A), como terapia de rescate, por sangrado posoperatorio excesivo que no respondía a la terapia médica convencional vs un grupo control (grupo control B), con las mismas características pero a los que no se les administró el rFVIIa y solo se trataron de la forma convencional.
- 2) El número total de hemoderivados transfundidos será significativamente menor en los pacientes del grupo problema A vs el grupo control B.
- 3) La proporción de pacientes reoperados será significativamente menor en el grupo problema A vs el grupo control B.
- 4) Los resultados de las determinaciones de hemoglobina, hematocrito, TP, INR, TTP, fibrinógeno y lactato, estarán más cercanos a los valores normales, en los pacientes del grupo problema A vs el grupo control B.
- 5) El uso del factor rFVIIa, no ocasionará efectos adversos tromboticos en los pacientes del grupo problema A vs los del grupo control B.

DISEÑO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de caso y controles.

UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizó en la División de Cirugía Cardiotorácica del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS, Distrito Federal, México.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes mayores de 18 años de edad.

- b) Pacientes operados de cirugía de corazón con DCP, valvular, isquémico o combinado, isquémico-valvular, que hallan presentado sangrado >100 ml/hr en el posoperatorio inmediato y que no respondieron al tratamiento médico convencional.

- c) Cualquier otra cirugía de índole cardiaca que implique DCP y que hallan presentado sangrado >100 ml/hr en el posoperatorio inmediato y que no respondieron al tratamiento médico convencional.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes menores de 18 años de edad.
- b) Pacientes que sean incapaces de dar su consentimiento válidamente informado.
- c) Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.
- d) Pacientes alérgicos a la aprotinina o con exposición conocida previa en los últimos 6 meses a la aprotinina.
- e) Pacientes operados de cirugía de corazón sin DCP.
- f) Pacientes operados de cirugía de corazón con DCP, que presenten sangrado <100 ml/hr.
- g) Pacientes que recibieron en el preoperatorio inmediato, inhibidores I Ib-IIIa o terapia fibrinolítica.

RECURSOS HUMANOS

Participó personal médico y de enfermería del servicio de Cirugía Cardiotorácica y de la Terapia Postquirúrgica.

RECURSOS MATERIALES

Se utilizó factor VIIa recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®) en presentación de 4.8 mg.

Se utilizó hoja de recolección de datos.

ANALISIS ESTADISTICO

Ya que se trato de una muestra muy pequeña, para análisis intra grupo, se utilizó la prueba estadística no paramétrica de Wilcoxon (SPSS para Windows, versión 15.0, SPSS, Chicago IL), y los resultados se presentaron como mediana y como rango intercuartilar. Para las variables independientes la prueba exacta de Fisher. Para el análisis comparativo entre ambos grupos, se utilizó la prueba de U Mann-Whitney, considerada como estadísticamente significativa si la $p < 0.05$.

DEFINICIONES:

SANGRADO EXCESIVO ⁽⁶⁵⁾:

- a) >100 ml/hr.

SANGRADO CRÍTICO ⁽⁶⁵⁾:

- b) 500 ml/hr en la primera hora.
- c) 400 ml/hr durante dos horas.
- d) 300 ml/hr durante tres horas.
- e) 200 ml/hr durante seis horas.

VARIABLES

Hemoglobina.- Concentración de hemoglobina en sangre, su valor normal en mujeres de 13 a 15 g/dl. Y para hombres de 14 a 16 g/dl.

Hematocrito.- Volumen que ocupan los eritrocitos en el volumen circulante total, se determina en porcentaje considerándose cifra normal entre 40 y 48 %.

Fibrinógeno.- Nivel de fibrinógeno en sangre, normal de 250-460 mg/dl.

Plaquetas.- Número de plaquetas por mm^3 , cifra normal entre 150 000-400 000.

Tiempo de protrombina.- Esta prueba mide la vía extrínseca de la coagulación su valor normal es de 28-32”.

INR: se refiere a las siglas en inglés “International Normalized Ratio”, que se considera un valor ajustado a un control estandarizado para el tiempo de protrombina, su valor normal es de <1.5.

Tiempo de tromboplastina.- Esta prueba mide la vía intrínseca de la coagulación su valor normal es de 12-14”.

Lactato.- Se refiere a los niveles medidos de lactato en sangre periférica, su valor normal es de <1 mmol/L.

FEVI: Se refiere a la Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo, el cual se mide por medio de la ecocardiografía transtorácica de manera rutinaria en el preoperatorio, como indicador de la función ventricular izquierda, utilizando el método de Simpson su valor normal se considera de 55-70%.

Sangrado postoperatorio.- Se considera a la cantidad de sangre colectada en el sistema de succión cerrada, desde el momento de conexión del mismo a las sondas de drenaje mediastinal. El sangrado posoperatorio es calculado en ml/hr como lo indica la definición de sangrado excesivo mencionada mas arriba en el texto.

Tiempo de derivación cardiopulmonar.- Indica el tiempo que inicia una vez activada la bomba de circulación extracorpórea (BCE), con el retorno de la sangre a través de la cánula venosa hacia el reservorio venoso de la bomba y el regreso del volumen circulante al paciente a través de la cánula aortica, hasta que se detiene completamente dicha bomba.

Tiempo de pinzamiento aórtico.- Indica el tiempo de isquémia, iniciando desde el momento en que se coloca una pinza transversal en la aorta ascendente proximal al sitio de canulación de la misma y termina al momento de retirar la misma.

Tipo de cirugía.- Corresponde a las diferentes cirugías que pueden ser incluidas en el estudio, se agruparon como sigue: 1) cirugía valvular, 2) cirugía valvular más revascularización coronaria, 3) cirugía de revascularización coronaria con DCP y 4) otras cirugías cardiacas con DCP.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó de forma prospectiva en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. En el periodo comprendido de enero a junio del 2007. Durante este tiempo se operaron un total de 630 cirugías en adultos con DCP. Solo se incluyeron pacientes adultos operados de cirugía de corazón con DCP, que presentaron sangrado posoperatorio excesivo ($>100\text{ml/hr}$), de acuerdo a la definición descrita en este estudio, y que no fueron controlados con la terapia médica convencional. Fueron 10 pacientes en total a los que se les aplicó el rFVIIa, se excluyeron dos pacientes de este grupo por que fallecieron en las primeras 12 hr del posoperatorio inmediato y no fue posible obtener ni autopsia ni recabar los datos a investigar, la causa de la muerte fue choque cardiogénico refractario, no secundario al sangrado ni a la terapia con el rFVIIa.

Se formaron dos grupos: **Grupo A** (Grupo Problema): 8 pacientes, que recibieron una dosis de rFVIIa (NovoSeven®, NovoNordisk®, Bagsvaerd, Dinamarca) de $80\mu\text{g/kg}$, de forma empírica y basados en lo reportado en la literatura, solo cuando cumplía con los criterios de sangrado posoperatorio excesivo ($>100\text{ml/hr}$) refractario a tratamiento convencional, siempre y cuando se considerara seguro seguir con el manejo médico; una segunda dosis solo se administro en los casos en que persistía con sangrado excesivo ($>100\text{ml/hr}$), y solo después de un periodo mínimo de 2 hr desde la primera dosis. A ningún paciente se le retrasó su regreso al quirófano, cuando presento datos de sangrado crítico, ($>500\text{ml/hr}$ en la primera hora, $>400\text{ml/hr}$ durante 2 hr, $>300\text{ml/hr}$ durante 3 hr o

>200ml/hr durante 6 hr continuas) y sin respuesta a la terapia agresiva con restitución de líquidos y/o posterior a la administración del rFVIIa.

Grupo B (grupo control): 8 pacientes con sangrado posoperatorio excesivo (>100 ml/hr), a los que no se les aplicó el rFVIIa, y solo se ajustaron a la terapia convencional.

El rFVIIa, se administró en el postoperatorio inmediato ya sea en la terapia intensiva o en la sala de operaciones, cuando el sangrado excesivo a pesar de la terapia convencional, no permitió que el paciente se trasladara a la unidad de cuidados intensivos posquirúrgicos.

Se registraron los datos generales del paciente así como antecedentes patológicos de importancia y datos inherentes a la cirugía, características del sangrado, exámenes preoperatorios y postoperatorios como son hemoglobina, hematocrito, determinación de plaquetas, nivel de fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de protrombina, INR, la evolución del paciente y cuantificación de sangrado antes y después de la administración del producto, todo esto en la hoja de recolección de datos (Anexo A). Se registró el número y tipo de hemoderivados utilizados, así como la utilización de otros agentes hemostáticos. Se determinó en caso de reoperación por persistencia del sangrado, si este obedecía a una causa que pudiera corregirse mediante algún procedimiento quirúrgico o no. El seguimiento continuó hasta su egreso o defunción, registrando la causa de la misma y la presencia o ausencia de complicaciones asociadas a los procedimientos quirúrgicos y/o adjudicados al rFVIIa. El grupo control se registró de la misma forma.

La terapéutica convencional se administró de acuerdo al siguiente protocolo: pacientes con sangrado >100 ml/hr y hemodinámicamente estables con sospecha de actividad de heparina residual, mediante determinación del ACT, se administra sulfato de protamina. Si presentaron a) cuenta plaquetaria <50,000 mm³ se transfundieron aféresis

plaquetarias, b) cuenta plaquetaria de 50,000 a 100,000 mm³ se determina resultado de TP, TTP, INR y fibrinógeno, si resultaron normales se continua con transfusión de plaquetas, si el fibrinógeno < 1 mg/dl se administraron crioprecipitados, si el TTP, TP ó INR se encontraba prolongados pero el fibrinógeno > 1 mg/dl se administró plasma fresco congelado, c) si el nivel de plaquetas es >100,000 mm³, con tiempos de coagulación normal, se consideraba transfundir plaquetas y la administración de desmopresina y/o inhibidores de la fibrinólisis, aprotinina. La aprotinina, previa prueba de sensibilización, se utilizó a dosis de 2 millones de KUI en bolo, previo, durante y después de la DCP, en los casos de reoperaciones. La desmopresina a dosis de 0.3 µg/kg por dosis, con una dosis inicial seguida, de un segunda dosis en las 8 hr siguientes, dosis subsecuentes solo c/24 hr, principalmente en casos con tiempos de DCP prolongados y con uso previo de anti-agregantes plaquetarios, o sospecha de disfunción plaquetaria.

Si a pesar de esta terapia médica convencional, el paciente continuaba con sangrado excesivo, se consideraba la aplicación del rFVIIa o cirugía a las 2 hr del posoperatorio inmediato.

Los pacientes con inestabilidad hemodinámica, con sangrado crítico a pesar de la terapia de remplazo intensiva, se les administró el rFVIIa, o se pasaron directamente a la reexploración quirúrgica.

Se consideró como “respondedores” a los pacientes que presentaron sangrado < 100 ml/hr, en la siguiente hora después de la administración del rFVIIa. Como “no

respondedores” a aquellos que persistieron con sangrado >100ml/hr o se reexploraron después de la administración del rFVIIa.

Después de la administración del rFVIIa, se vigilaron datos de fenómenos trombóticos, mediante el examen físico completo, la realización de estudios de laboratorio y gabinete, como la ecocardiografía, y la tomografía computarizada.

Se analizaron otros factores que podrían predisponer al paciente a un mayor riesgo de sangrado como son: edad avanzada, cirugía de urgencia, superficie corporal baja, tiempo de DCP prolongado (>150 min), combinación de cirugía intracardiaca y de revascularización coronaria, número elevado de injertos (>5), cirugía cardiaca previa, uso preoperatorio de antiagregantes plaquetarios y de otros estados protrombóticos.

RESULTADOS

De enero a junio del 2007, ocho pacientes adultos sometidos a cirugía cardiaca con DCP, experimentaron sangrado posoperatorio excesivo, que cumplieron los criterios de inclusión, se les aplicó la dosis de rFVIIa a las 2 hr del posoperatorio inmediato y una segunda dosis 2 hr después si no mostraban mejoría (grupo A), se comparó con un grupo control B que presentó características demográficas y preoperatorias similares ($p > 0.05$), excepto por la edad, que en el grupo problema A, la edad promedio fue de 49.13 años y en el grupo control B de 65.63 años ($p < 0.027$). La tabla 1 resume las características demográficas y preoperatorias de ambos grupos.

Tabla 1. Datos demográficos y preoperatorios				
Variable	total	Grupo		valor de p
		rFVIIa	control	
N	16	8	8	
sexo (masculino: %)	12 (75)	6 (50)	6 (50)	1*
edad (años)	57.38	49.13	65.63	0.027**
peso (kg)	72.13	73.13	71.13	0.636**
talla (cm)	163.94	162.75	165.12	0.399**
tipo de cirugía (%):	16 (100)	8 (50)	8 (50)	0.888*
valvular (%)	6	3 (50)	3 (50)	
valvular + revascularización (%)	4	2 (50)	2 (50)	
revascularización (%)	3	1	2	
otras (%)	3	2	1	
Hb (g%)	13.86	13.8	13.9	0.874**
Hto (%)	38.61	39.13	38	0.493**
plaquetas (mm³)	289,125	300,625	277,625	0.875**
TP	14	14.3	13.7	0.188**
INR	1.17	1.13	1.21	0.792**
TTP	29.5	30	29	0.188**
Fibrinógeno (mg/dl)	399	424	373	0.059**
FEVI (%)	51.4	52.8	50	0.524**

Las variables se expresaron como promedio \pm desviación estándar

*prueba exacta de Fisher **prueba U de Mann-Whitney

En el grupo problema A, los tiempos de DCP ($133.6 \text{ min} \pm 38.16$, $p=0.027$) y de isquemia ($94 \text{ min} \pm 35.18$, $p=0.16$), tuvieron diferencia estadísticamente significativa, comparado con el grupo control B, tiempo de DCP ($92.38 \text{ min} \pm 43.78$) y tiempo de isquemia (57.87 ± 10.85).

En cuanto al sangrado posoperatorio durante la primera y segunda hora posoperatoria, no existió diferencia significativa entre ambos grupos. En la primera hora Grupo A: $335 \text{ ml/hr} \pm 111.22$, Grupo B: $241 \text{ ml/hr} \pm 62.2$ ($p=0.63$), en la segunda hora Grupo problema A: $228 \text{ ml/hr} \pm 56.4$, grupo control B: $279 \text{ ml/hr} \pm 75.61$ ($p=0.176$).

Después de la aplicación del rFVIIa, el sangrado posoperatorio por hora disminuyó, de forma estadísticamente significativa. Grupo problema A: $226.25 \text{ ml} \pm 316.13$, grupo control B: $640 \text{ ml} \pm 274.4$ ($p=0.021$).

A dos pacientes se les administró una segunda dosis de rFVIIa, 2 hr después de la primera dosis, por persistir con sangrado $>100 \text{ ml/hr}$.

En cuanto al número total de hemoderivados utilizados no hubo diferencia significativa. Para las unidades de plasma: grupo problema A 5 ± 2.2 , grupo control B 4.5 ± 2.7 ($p=0.557$). Paquetes globulares: grupo problema A 5.5 ± 3.16 , grupo control B 7.25 ± 2.86 ($p=0.187$). Aféresis plaquetarias: grupo problema A 1.3 ± 0.74 , grupo control B 1.25 ± 0.7 , ($p=0.687$).

En cuanto a los cambios en la determinación de los marcadores bioquímicos de alteración en la coagulación durante el posoperatorio no se detectaron diferencias significativas excepto para el INR:

La **hemoglobina**: Grupo problema A 11.13 ± 1.9 , grupo control B 10.9 ± 1.3 ($p=0.834$). El **hematocrito**: grupo problema A 33.6 ± 7.9 , grupo control B 30.8 ± 3.4 ($p=0.430$).

Las **plaquetas**: grupo problema A $112,250 \pm 54,405$, grupo control B $79,875 \pm 50,263$ ($p=0.156$).

El **TP**: grupo problema A 19.3 ± 7.2 , grupo control B 20.8 ± 2.9 ($p=0.916$).

El **TTP**: grupo problema A 58.6 ± 49.4 , grupo control B 56.7 ± 26.7 ($p=0.674$).

El **fibrinógeno**: grupo problema A 332.2 ± 52 , grupo control B 314.75 ± 59.87 ($p=0.599$).

El **lactato**: grupo problema A 6.6 ± 4.7 , grupo control B 8 ± 3.8 ($p=0.342$).

El **INR**: grupo problema A 1.01 ± 0.39 , grupo control B 1.61 ± 0.34 ($p=0.010$).

En cuanto a los pacientes que ameritaron reoperación, se encontró una menor frecuencia de reoperación en el grupo problema A: 3 casos y en el grupo control B: 7 casos ($p=0.039$).

En dos casos del grupo problema A, se presentaron en el posoperatorio inmediato, eventos vasculares de origen isquémico. En el primero de ellos, se trató de un paciente masculino de 61 años, con diagnóstico de doble lesión aórtica predominio de la estenosis con área de 0.5 cm^2 , mas insuficiencia mitral severa y cardiopatía isquémica, a quien se le colocaron dos prótesis mecánicas, en posición mitral y aórtica, además de un puente de vena safena a la postero-lateral, con tiempo de DCP 144 min y de isquemia de 124 min, que ameritó reoperación en el posoperatorio inmediato a pesar de 1 dosis de 4.8 mg de rFVIIa y mg de desmopresina, se confirmó un sangrado de

origen quirúrgico, secundario a sangrado en la anastomosis distal del puente venoso, se corroboró mediante TAC de cráneo y valoración por neurología la presencia de un infarto isquémico temporo-parietal derecho, que afectaba el área calcarina con secuelas de afasia motora y hemianopsia, así como otro infarto isquémico temporal izquierdo de menor tamaño, además de un cuadro clínico de hepatitis isquémica manifestada por ataque al estado general fiebre de 38°C, ictericia generalizada, hiperbilirrubinemia indirecta y hepatomegalia.

En el otro caso, se trató de una mujer de 56 años de edad, con diagnóstico de ingreso de, doble lesión aórtica predominio de la estenosis con área de 0.6 cm² y cardiopatía isquémica por aterosclerosis coronaria con enfermedad plurivascular, se le realizó implante valvular mecánico en posición aórtica y revascularización coronaria con 4 puentes. Recibió 4.8 mg de rFVIIa y 30 mg de desmopresina, logrando controlarse el sangrado sin necesidad de reoperación. Se confirmó mediante TAC de cráneo y valoración por neurología infarto isquémico occipital izquierdo con hemianopsia homónima derecha. Ambos pacientes continuaron con secuelas neurológicas y en fase de recuperación.

No hubo un solo caso de fallecimiento durante el tiempo de estudio, ni de otros eventos isquémicos en el resto de los pacientes.

DISCUSION:

El sangrado posoperatorio continua siendo una complicación potencia de la cirugía cardiaca con DCP. Las causas del sangrado relacionado al uso de la DCP son multifactoriales, incluyen la disfunción plaquetaria, hemodilución, activación de los sistemas de la coagulación y el sistema de la fibrinólisis, consumo de factores de la coagulación y la hipotermia ^(65,73). Las plaquetas y el plasma fresco congelado son habitualmente la primera línea de tratamiento para el sangrado posoperatorio. Cuando estas medidas fallan en controlar el sangrado, la reexploración quirúrgica para realizar hemostasia es habitualmente inevitable. Sin embargo, una etiología quirúrgica del sangrado es encontrado en poco menos del 50% de estos pacientes ⁽⁷⁴⁾. Luego entonces, una intervención no quirúrgica que controle el sangrado posoperatorio en esta población seria de gran beneficio.

La transfusión de sangre fresca total (<48 hr desde la extracción) inmediatamente después de la cirugía, se ha asociado con una perdida sanguínea significativamente menor que posterior a la transfusión de paquetes globulares, plasma fresco congelado, y plaquetas ⁽⁷⁵⁾. El efecto hemostático de estos hemoderivados puede ser debido en parte al mejor estado de las plaquetas ⁽⁷⁵⁾. Sin embargo, la mayoría de los bancos de sangre no proveen sangre fresca total de manera rutinaria. Siendo imposible conseguirla de forma urgente.

Las drogas antifibrinolíticas como las aprotininas, el ácido tranexámico y el ácido épsilon-aminocaproico, cuando son usados de forma profiláctica en la cirugía cardiaca, han demostrado que son efectivas en reducir el sangrado posoperatorio hasta en el 30-

40% de los casos, comparados con un placebo y disminuir los requerimientos de hemoderivados y reexploración quirúrgica ⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾.

Las aprotininas son quizá mucho más efectivas en reducir las pérdidas sanguíneas, especialmente en pacientes de alto riesgo, aunque a demostrado su utilidad, se ha demostrado el aumento en la incidencia de insuficiencia renal aguda aunque no se ha demostrado la forma como ocasionaría este efecto adverso ^(80,81).

La desmopresina es un análogo estructural de la vasopresina, la hormona anti-diurética. Ha sido usada para aumentar las concentraciones del factor VII en pacientes con hemofilia leve a moderada, y en la enfermedad del von Willebrand ⁽⁸²⁾. También ha sido usada en la cirugía cardíaca, con evidencia conflictiva al respecto ⁽⁸³⁻⁹⁰⁾, aunque algunos meta análisis, han demostrado aunque disminuyen discretamente las pérdidas sanguíneas, no disminuyen los requerimientos de transfusión ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾, además de que se a evidenciado un incremento hasta de 2.4 veces mayor de infarto agudo al miocardio asociado a su uso ⁽⁹²⁾.

Estudios de reportes de casos, con un limitado número de pacientes, han demostrado que el rFVIIa, es efectivo en el control hemostático del sangrado posoperatorio refractario a tratamiento intensivo en los pacientes posoperados de corazón ^(66, 67, 93-96). La dosis utilizada varía considerablemente desde 20 hasta 120 µg/kg, hasta algún reporte en donde se utilizaron 300 µg/kg ⁽²³⁾. Nosotros decidimos utilizar la dosis de 80 µg/kg de forma empírica y una segunda dosis del mismo valor, 2 hr después de la primera, como se ha reportado en otro estudio ⁽⁶⁹⁾, y solo en los casos en que se consideraba que el sangrado persistía excesivo con mas de 100 ml/hr.

Utilizamos el rFVIIa como una terapia de rescate en los pacientes que demostraban un sangrado posoperatorio excesivo que no respondía a la terapéutica agresiva habitual para este tipo de sangrado, en ningún momento se retrasó el traslado al quirófano cuando así era considerado por el equipo médico tratante, para evitar la reexploración quirúrgica.

Los dos grupos, fueron muy similares en cuanto a sus características demográficas y clínicas preoperatorias, aunque es necesario aclarar que la edad del grupo control fue significativamente mayor, pero dentro de los criterios de inclusión que consideramos en este estudio, y esto puede ser un sesgo de selección importante, ya que la edad avanzada es considerada un factor predictivo independiente de mayor riesgo para el sangrado posoperatorio ^(49, 97,98), sin embargo se tiene que analizar en forma separada la respuesta que tienen los pacientes de edad avanzada que son sometidos a terapia con rFVIIa.

Se obtuvo una disminución en el sangrado posoperatorio estadísticamente significativa en los pacientes a los que se administró rFVIIa, así como una disminución significativa en la necesidad de reoperación, por lo que aunque pequeño el grupo, aparentemente, si tiene un efecto benéfico en la hemostasia para controlar el sangrado posoperatorio excesivo que no responde a la terapia médica habitual.

Tuvimos 3 eventos trombóticos en dos pacientes sometidos a terapia con rFVIIa, que podrían estar relacionados al uso del rFVIIa, sin embargo, el tipo de cirugía realizado, los tiempos de DCP e isquemia, así como el uso concomitante de desmopresina, no permiten aclarar de manera precisa, el origen de estos eventos

trombóticos. Por lo que esta pregunta, solo se contestara, con el desarrollo de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble cegado, que ya esta en desarrollo en estos momentos ⁽⁹⁹⁾.

Aunque la efectividad del rFVIIa en el tratamiento del sangrado en los pacientes con hemofilia esta más que comprobado; su efectividad, como un agente hemostático más generalizado, ya sea profilácticamente o de forma terapéutica, continúa sin ser aclarada. Su efectividad como agente terapéutico, en los casos de hemorragia intra-cerebral, parece ser más efectivo que como agente profiláctico ⁽¹⁰⁰⁾. El uso del rFVIIa, en otros escenarios clínicos diferentes, a los autorizados por la FDA, debe de ser muy limitado, hasta los resultados de los grandes estudios clínicos aleatorizados ⁽¹⁰¹⁾. En el inter, el rFVIIa debe ser utilizado solo en estudios clínicos.

CONCLUSIONES

Debido a el limitado número de pacientes utilizados en este estudio, se puede concluir, que el uso del rFVIIa, puede ser benéfico, como terapia de rescate en los pacientes adultos posoperados de cirugía cardiaca, que presentan sangrado excesivo que no se controla con el tratamiento habitual.

BIBLIOGRAFIA

1. Dacey L J, Munoz JJ, Bariebeau YR, et al. Re-exploration for hemorrhage following coronary bypass grafting: incidente and risk factors. Arch Surg 1998; 133:442-447.
2. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. Ann Thorac Surg 1995;59:664-667.
3. Diprose P, Hebertson MJ, O'Shaughnessy, et al. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. British Journal of Anesthesia 2005; 95(5): 596-602.
4. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH, et al. Red cell transfusions in coronary artery bypass surgery. Transfusion 1992; 32: 458-64.
5. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S, et al. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. Chest 1989; 96: 27-30.
6. DiDomenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. Chest 2005; 127: 1828-1835.
7. Whitlock R, Crowther MA. Bleeding in cardiac surgery: Its prevention and treatment – an evidence-based review. Crit Care Clin 2005; 21: 589-610.
8. Utley JR, Wilde EF, Leyland SA, et al. Intraoperative blood transfusion is a major risk factor for coronary artery bypass grafting in women. Ann Thorac Surg 1995; 60: 570-4.

9. Porte RJ, Leebeek. Pharmacologic strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193-2211.
10. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 355: 1627-16
11. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, et al, Autoplex versus proplex: a controlled, double blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983;62: 1135-8.
12. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Brunschoten EP, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with haemophilia A and antibodies to factor VIII. A double blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981;305:717-21.
13. Kohler M. Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999;95:S13-7.
14. Hedner U, Kisiel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high titer inhibitors. *J Clin Invest* 1983;71:1836-41.
15. Hagen FS, Gray CL, O'Hara P, et al. Characterization of a cDNA coding for human factor VII. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83: 2412-6.
16. Thim L, Bjoern S, Christensen M, et al. Amino acid sequence and posttranslational modification of human factor VIIa from plasma and transfected baby hamster kidney cells. 1988;27:7785-93.
17. Hedner U, Glazer S, Pingel K, et al. Successful use of recombinant factor VIIa in a patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988;8621:1193.

18. Key N, Adelort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998;80:912-8.
19. Macik BG, Lindley CM, Lusher J, et al. Safety and initial clinical efficacy of three dose levels of recombinant activated factor VII (rVIIa) results of a phase I study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:521-7.
20. Ingerslev J. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:425-32.
21. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomized trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998;80:773-8.
22. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired hemophilia with recombinant factor VIIa: a multicenter study. *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7.
23. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003;1:450-5
24. Ewstein BM. Continuous infusion of recombinant factor VIIa: continuous or not? *Thromb Haemost* 2001;86:942-4.

25. Mauser-Brunschoten EP, Koopman MM, de Goede Bolder A, et al. Efficacy of recombinant factor VIIa administered by continuous infusion to haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2002;8:649-56.
26. Erhardtsen E. Pharmacokinetics of recombinant activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Haemost* 2000;26:385-91
27. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002;42:114-24
28. Ten Cate H, Bauer KA, Levi M, et al. The activation of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa in vivo is mediated by tissue factor. *J Clin Invest* 1993;92:1207-12.
29. Van't Veer C, Golden NJ, Mann KG. Inhibition of thrombin generation by the zymogen factor VII: implications for the treatment of hemophilia A by factor VIIa. *Blood* 2000;95:1330-5.
30. Lisman T, Mosnier LO, Lambert T, et al. Inhibition of fibrinolysis by recombinant factor VIIa in plasma from patient with severe haemophilia A. *Blood* 2002;99:175-9.
31. Rao LV, Rapaport SI. Factor VIIa-catalyzed activation of factor X independent of tissue factor: its possible significance for control of hemophilic bleeding by infused factor VIIa. *Blood* 1990;75:1069-73
32. Bom VJ, Bertina RM. The contribution of Ca, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation factor X by activated factor VII. *Biochem J* 1990;265:327-36.

33. Bjorquist P, Bostrom S. Determination of the kinetic constant of tissue factor/factor VII/factor VIIA and antithrombin/heparin using surface Plasmon resonance. *Thromb Res* 1997;85:225-36.
34. Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Human monocytes support factor X activation by factor VIIa, independent of tissue factor: implication for the therapeutic mechanism of high-dose factor VIIa in hemophilia. *Blood* 1994;83:38-42.
35. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997;99:542-7.
36. Lisman T, Groot PG. Mechanism of action of recombinant activated factor VII. *Trans Am Soc Trans* 2003;5:S5-10.
37. Colman RW, et al. Overview of haemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 3–16.
38. Monroe DM, Hoffman M. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 41–48.
39. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958–965
40. Monroe DM, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 459–464.
41. Collet JP, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1354–1361.
42. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. *J Biol Chem* 1995; 270(24): 14477–14484

43. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol* 1997;99:542–547.
44. Monroe DM, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(Suppl 1): S15–S20.
45. Hoffman M, Monroe DM. *Dis Mon* 2003; 49(1): 14–21.
46. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Botros S. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989;96:27-30.
47. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:307-314.
48. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH. Red cell transfusions in coronary artery bypass surgery. *Transfusion* 1992; 32:458-464.
49. Dacey LJ, Muñoz JJ, Baribeau YR. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg* 1998;133:442-447.
50. Geraci JM, Rosen AK, Ash AS. Predicting the occurrence of adverse events after coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med* 1993;118:18-24.
51. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004;44:1453-1462.
52. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove D.M., J. Maxwell Chamberlain memorial paper. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990;49:179-186.

53. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion: an independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997;132:620-624.
54. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1037-1046.
55. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:664-667.
56. Utlej JR, Wilde EF, Leyland SA. Intraoperative blood transfusion is a major risk factor for coronary artery bypass grafting in women. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:570-574.
57. Moor E, Hamsten A, Blomback M. Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost* 1994;72:335-342.
58. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916-931.
59. Bachmann F, McKenna R, Cole ER. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. I. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:76-85.
60. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1985;40:380-384.

61. Czer LS, Bateman TM, Gray RJ. Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: reduction in blood product usage with desmopressin. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1139-1147.
62. Wasser MN, Houbiers JG, D'Amaro J. The effect of fresh versus stored blood on post-operative bleeding after coronary bypass surgery: a prospective randomized study. *Br J Haematol* 1989;72:81-84.
63. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1821-S1831.
64. Hartstein G, Janssens M. Treatment of excessive mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1951-1954.
65. Whitlock R, Crowther MA, Heng JNg. Bleeding in cardiac surgery: Its prevention and treatment- an evidence based review. *Crit Care Clin* 2005;21: 356-78.
66. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven®) in the treatment of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinol* 2000;11(S1):121-127.
67. Hendriks HGD, van der Maaten JMAA, de Wolf J, et al. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 2001;93: 287-289.
68. von Heymann C, Hotz H, Konertz W, et al. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant Factor VIIa after Redo coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16: 615-616.

69. Von Heymann C, Redlich U, Jain Uday, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery-a retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005;33:567-570.
70. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, et al. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: A propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005;45:26-34.
71. Levi M, Peters M, Büller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005;33: 347-350.
72. Silver DA, D'Ambra MN. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery- will we ever know for sure?. 2007; 35:23-27.
73. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CWJr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72: S1821–S1831.
74. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111: 1037–1046.
75. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood* 1991;77: 930–936.

76. Daily PO, Lamphere JA, Dembitsky WP. Effect of prophylactic epsilon-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting: a randomized, prospective, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:99-106.
77. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P. Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: double-blind, randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:835-842.
78. Katsaros DF, Petricevic MF, Snow NJ. Tranexamic acid reduces postbypass blood use: a double-blinded, prospective, randomized study of 210 patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61: 1131-1135.
79. Vander Salm TJ, Kaur S, Lancey RA. Reduction of bleeding after heart operations through the prophylactic use of epsilon-aminocaproic acid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1098-1107.
80. Coleman CI, Rigali VT, Hammond J, et al. Evaluating the safety implications of aprotinin use: The Retrospective Evaluation of Aprotinin in Cardio Thoracic Surgery (REACTS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133: 1547-1552.
81. Mangano DT, Lulia CT, Dietzel C, Multicente study for perioperative Ischemia Reserch Group And the Ischemia Researche and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65

82. Mannucci PM, Aberg M, Nilsson IM. Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol* 1975;30: 81-93.
83. Ansell JF, Klassen VF, Lew RF. Does desmopressin acetate prophylaxis reduce blood loss after valvular heart operations? A randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104: 117-123
84. Diltz GF, Dietrich WF, Spannagl MF, Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7: 425-430.
85. Gratz IF, Koehler JF, Olsen DF. The effect of desmopressin acetate on postoperative hemorrhage in patients receiving aspirin therapy before coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104: 1417-1422.
86. Marquez JF, Koehler S, Strelec SR. Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6: 674-676.
87. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314: 1402-1406.
88. Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic-acid-induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994;37: 33-36.

89. Temeck BK, Bachenheimer LC, Katz NM. Desmopressin acetate in cardiac surgery: a double-blind, randomized study. *South Med J* 1994;87: 611-615.
90. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Peri-Operative Transfusion (ISPOT) Investigators. *Anesthesia Analgesia* 1997;85: 1258–1267.
91. Cattaneo MF, Harris AS, Stromberg UF. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery—a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Thromb Haemost* 1995;74:1064-1070.
92. Levi MF, Cromheecke ME, de Jonge E. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940-1947.
93. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Recombinant factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:49–51.
94. Tobias JD, Groeper K, Berkenbosch JW. Preliminary experience with the use of recombinant factor VIIa to treat coagulation disturbances in pediatric patients. *South Med J* 2003;96:12–16
95. Zietkiewicz M, Garlicki M, Domagala J, et al. Successful use of activated recombinant factor VII to control bleeding abnormalities in a patient with a left ventricular assist device . *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123: 384–385
96. Kastrup M, von Heymann C, Hotz H, et al. Recombinant factor VIIa after aortic valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *Ann Thorac Surg* 2002;74:910–912

97. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004;78:527-534.
98. Sellman M, Intonti MA, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:521-527.
99. "Salvage Use" of Recombinant Factor VIIa After Inadequate Haemostasis in Complex Cardiac Surgery. Clinical Trials.gov Identifier: NCT00214656. Accessed August 10, 2007. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct>
100. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. 2007 Update. Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*.2007;38:2001-2023
101. Stanworth SJ, Birchall J, Doree CJ, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *The Cochrane Library*, *The Cochrane Collaboration* 2007;3: