

**TRATAMIENTO DE SANGRADO POSTOPERATORIO EN CIRUGIA
CARDIACA CON FACTOR VII RECOMBINANTE**

Claudia Burbano Paredes
Residente de anestesia

José Domingo Rincón
Anestesiólogo cardiovascular HUM

Ismael Rincón Franco
Anestesiólogo cardiovascular FCI

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUIRURGICAS

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Quirúrgicas

FUNDACION CARDIO INFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGIA

Departamento de Anestesia

**TRATAMIENTO DE SANGRADO POSTOPERATORIO EN CIRUGIA
CARDIACA CON FACTOR VII RECOMBINANTE**

Investigación de Posgrado

Claudia Cecilia Burbano Paredes

José Domingo Rincón

Ismael Rincón

Asesor Metodológico:

Johnny Beltrán, MD

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por guiar cada uno de mis pasos con paciencia y optimismo.

A mis padres, por su gran amor, su fortaleza y sabiduría al no permitirme renunciar jamás a mis sueños.

A mis hermanas, por la fortuna de tenerlas siempre cerca apoyando cada una de mis decisiones.

A mi esposo, porque su amor es el motor de mi vida y su ejemplo mi mayor reto académico.

A mis hijos, razón de mi existencia y fuente de todos mis esfuerzos, por todo este tiempo que fue suyo.

A toda mi familia, en su seno conocí el valor de la perseverancia.

A mis amigos y profesores por creer en mí y acompañar este proceso desde el momento mismo que inicié mi formación.

A la Fundación Cardio Infantil, por la excelencia de su enseñanza.

Tabla de contenido

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 8 |
| Abstract..... | 9 |
| 1. Introducción | 10 |
| 2. Justificación..... | 11 |
| 3. Problema | 12 |
| 4. Marco teórico | 13 |
| 4.1. Manejo farmacológico del sangrado en cirugía cardíaca | 15 |
| 4.2. Terapia transfusional..... | 19 |
| 5. Objetivos | 22 |
| 5.1. Objetivo general | 22 |
| 5.2. Objetivos específicos..... | 22 |
| 6. Metodología | 23 |
| 6.1. Diseño..... | 23 |
| 6.2. Población y muestra | 23 |
| 6.3. Sujetos elegibles | 23 |
| 6.3.1. Criterios de inclusión..... | 23 |
| 6.3.2. Criterios de exclusión..... | 24 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 6.4. Tamaño de la muestra..... | 24 |
| 7. Materiales y Métodos..... | 28 |
| 8. Aspectos estadísticos..... | 30 |
| 8.1. Manejo de datos..... | 30 |
| 8.2. Análisis estadístico..... | 30 |
| 9. Aspectos éticos..... | 31 |
| 10. Cronograma..... | 32 |
| 11. Presupuesto | 33 |
| 12. Resultados | 35 |
| 13. Discusión..... | 41 |
| 14. Conclusiones | 44 |
| Referencias | 45 |
| Anexos..... | 49 |

Guía de tablas y gráficas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Variable operacional independiente..... | 25 |
| Tabla 2. Variables operacionales Dependientes..... | 26 |
| Tabla 3. Presupuesto global | 33 |
| Tabla 4. Descripción de los gastos de personal..... | 33 |
| Tabla 5. Descripción de gastos en materiales: | 34 |
| Tabla 6. Descripción de servicios técnicos: | 34 |
| Tabla 7. Características generales y por grupos..... | 35 |
| Tabla 8. Consumo de hemoderivados | 36 |
| Tabla 9. Descriptivos de Hemoderivados antes y después del factor VII..... | 36 |
| Tabla 10. Complicaciones postoperatorias | 37 |
| Tabla 11. Descriptivos de recuento de plaquetas general y por grupos | 38 |
| Tabla 12. Descriptivos de PT y TTP en el tiempo a nivel general y por Grupos | 38 |
| Tabla 13. Sangrado acumulado en el periodo postoperatorio | 39 |

El sangrado posterior a cirugía cardiaca es una complicación importante dada la alta morbimortalidad asociada. La hemotransfusión es la terapia mandatoria, pero la administración masiva de hemoderivados también es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad. El factor VIIr se ha propuesto para disminuir las transfusiones y controlar sangrado.

El propósito de este estudio fue determinar si el factor VIIr es una útil para disminuir el consumo de hemoderivados en sangrado postoperatorio en cirugía cardiaca sin riesgo de complicaciones tromboembólicas o falla renal aguda. Es un estudio de cohorte retrospectivo realizado durante 2 años, comparando el consumo de hemoderivados y las complicaciones postoperatorias en la cohorte que recibió factor VIIa y en la que no. Se realizó muestreo por comparación de medias emparejadas y se describieron variables cualitativas mediante distribuciones de frecuencias y porcentuales, variables cuantitativas con medidas de tendencia central como promedio y mediana, medidas de dispersión como la desviación estándar. Para determinar normalidad se utilizó prueba Kolgomorov Smirnov con nivel de significancia $\alpha=10\%$; de no cumplir normalidad se utilizaron pruebas t-student y U de Mann-Whitney con nivel de significancia $\alpha=5\%$.

Se recolectaron 54 pacientes de los cuales a 14 se les aplicó factor VIIr. Un promedio cinco unidades de glóbulos rojos, nueve de plasma, seis de plaquetas y cuatro de crioprecipitados fueron transfundidas sin diferencias significativas en los grupos. Si se aprecia disminución del sangrado en 24 horas postoperatorias, corrección de los tiempos de coagulación, y menor mortalidad. Las complicaciones tromboembólicas y falla renal no fueron estadísticamente significativas.

Factor VIIr, hemorragia quirúrgica, cirugía cardiaca, sangrado, transfusión sanguínea.

Bleeding after cardiac surgery is a major complication due to the high morbidity and mortality associated. The blood transfusion therapy is mandatory, but the mass administration of blood products is also an independent risk factor of mortality. Recombinant factor VII has been proposed to reduce transfusions and bleeding control.

The purpose of this study was to determine whether recombinant factor VII is a useful tool to reduce the consumption of blood products in cardiac surgery without the risk of thromboembolic complications or acute renal failure. It is a retrospective cohort study of two years, comparing the consumption of blood products and postoperative complications in the cohort who received factor VIIa and the cohort that did not. Sampling was conducted by paired comparison of means and qualitative variables were described using frequency distributions and percentages, quantitative variables with measures of central tendency like mean and median, measures of dispersion as the standard deviation. To determine normality Kolmogorov Smirnov test was used with significance level $\alpha = 10\%$; is normality was not met the student t-test and Mann-Whitney U were used, a significance level $\alpha = 5\%$.

54 patients were collected of which 14 were applied factor VIIr. An average of five units of red cells, nine of plasm, six of platelets and four of cryoprecipitate were transfused without significant differences in the groups. We found less blood loss within 24 hours postoperatively, correction of clotting times, and lower mortality in the cohort with factor VII. Thromboembolic complications and renal failure were not statistically significant.

Factor VII, surgical hemorrhage, cardiac surgery, bleeding, blood transfusion

Introducción

La hemorragia masiva posterior a cirugía cardiaca compleja es una complicación seria tanto en adultos como en niños, su incidencia está reportada entre cuatro y 32%.¹ Las estrategias terapéuticas para esta complicación incluyen medicamentos hemostáticos, control de la acidosis e hipotermia y reexploración quirúrgica que es necesaria en 3 al 5% de los pacientes y que se asocia a una elevada morbilidad secundaria a sepsis, insuficiencia renal, arritmias auriculares y soporte ventilatorio mecánico prolongado.^{2,3} La terapia estándar para el sangrado masivo es la transfusión sanguínea pero tiene gran impacto sobre la morbimortalidad.^{4,5} Teniendo en cuenta que en Estados Unidos se realizan cerca de 500.000 procedimientos al año de cirugía cardiaca en adultos y que el 20% de todos los derivados sanguíneos se utilizan en este tipo de cirugía, es considerable el alto consumo de hemoderivados por parte de estos pacientes y cualquier estrategia que disminuya su uso no solo tendría gran impacto no solo sobre el pronóstico, sino también sobre los costos en salud y en banco de sangre.⁵

El factor VII recombinante (FVIIr) o factor VII activado (FVIIa) se introdujo a la práctica clínica para el manejo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A o B que cursan con inhibidores, posteriormente también se recomendó en enfermos que cursan con disfunción plaquetaria por medicamentos, trombostenia de Glanzmann y síndrome de Bernard- Soulier.⁶ Debido a sus beneficios clínicos y baja incidencia de efectos adversos, estudios más recientes han descrito su uso satisfactorio en trauma, trasplante hepático, reversión de anticoagulantes orales, hemorragia obstétrica y cirugía cardíaca entre otros.^{7,8,9} Paulatinamente la evidencia científica muestra que el factor VII cuando se emplea en otros tipos de hemorragia perioperatoria controla o disminuye la hemorragia y reduce los requerimientos de hemoderivados con adecuado margen de seguridad;¹⁰ por lo tanto comprender su utilidad en cirugía cardiaca y ahondar en el riesgo-beneficio que genera su uso, aporta otra herramienta en el arsenal terapéutico de una complicación castrófica como es la hemorragia postoperatoria masiva.¹¹

Justificación

El uso de factor VII en cirugía cardíaca se ha popularizado principalmente como profiláctico de sangrado postoperatorio en aquellos pacientes con factores de alto riesgo para sangrado, en cardiopatía congénita y en cirugía cardíaca compleja, sin embargo su uso terapéutico cuando la hemorragia intratable está instaurada es menos claro y los estudios que existen son divergentes en sus resultados.¹² La principal razón para que esto ocurra, es que, conocida una herramienta terapéutica útil en una situación de riesgo vital como es la hemorragia masiva, donde la prioridad es mantener las funciones vitales del paciente, es muy difícil aleatorizar pacientes, más aún cuando ya existe en la literatura experiencias satisfactorias que recomiendan su uso en emergencias hemorrágicas en cirugía, pero, en ausencia de protocolos claros que determinen cuando usarlo. En este tipo de situaciones cobran importancia otros diseños metodológicos de investigación como el presentado en este estudio, realizado además en una institución de alta complejidad en cirugía cardíaca como es la Fundación Cardio-Infantil, con cerca de 1000 pacientes adultos operados al año; el cual busca determinar la utilidad y seguridad del factor VII como herramienta terapéutica en el sangrado postoperatorio que se presenta durante cirugía cardíaca compleja del adulto.

La investigación propuesta llenaría el vacío del conocimiento actual sobre la utilización de una herramienta terapéutica como es el factor VII durante cirugía cardíaca y su perfil de seguridad al ser utilizado en la población atendida en la Fundación Cardio Infantil, permitiendo luego, según las conclusiones obtenidas, llevar a cabo acciones para prevenir o mejorar el estado clínico de los pacientes cuando son sometidos a procedimiento y presentan complicaciones hemorrágicas.

El propósito final del desarrollo de esta hipótesis es prevenir o disminuir el número de complicaciones que pueden presentar la población blanco de este estudio y beneficiar a los pacientes a partir de los conocimientos aportados por esta investigación al ofrecer mayores opciones de manejo de hemorragia postoperatoria generada en cirugía cardíaca.

Problema

El sangrado masivo durante o después de cirugía cardiaca es una complicación potencialmente fatal y se presenta con una incidencia entre el cuatro y el 32%. Una vez instaurado el sangrado sea de origen quirúrgico o por coagulopatía, las condiciones peroperatorias adversas como la hipotermia, la hemodilución, la acidosis y la anticoagulación, perpetúa la hemorragia. A pesar de los múltiples medicamentos descritos en la literatura para prevenir y/o controlar el sangrado, la transfusión sanguínea continua siendo mandatoria en el tratamiento de esta patología con los riesgos ampliamente descritos a los que conlleva el uso de hemoderivados incluyendo anafilaxia, transmisión de patógenos e inmunosupresión. Por otro lado, debido al gran número de pacientes al año que son sometidos a cirugía cardiaca, se estima que una quinta parte de todos los derivados sanguíneos que se encuentran en el banco de sangre de las instituciones de salud de alta complejidad son requeridos para manejar este tipo de pacientes, generando aumento significativo de los costos en salud.

El factor VIIr es un medicamento relativamente nuevo que ha demostrado resultados positivos en la profilaxis de sangrado postoperatorio en pacientes de alto riesgo en cirugía cardiaca, pero cuando se usa como tratamiento en el sangrado ya instaurado ha tenido resultados ambiguos y se reportan además en la literatura un número considerable de eventos trombóticos, tromboembólicos y falla renal aguda después de su aplicación; por lo tanto es importante conocer los resultados de su uso en nuestra población y de ser positivos, apoyar su utilidad en esta patología de tan difícil manejo y control.

La pregunta de esta investigación fué:

¿El factor VII recombinante es un medicamento útil para controlar el sangrado postoperatorio en cirugía cardiaca reflejado en la disminución del consumo de hemoderivados, sin incidencia significativa de eventos tromboembólicos o falla renal aguda.

Marco teórico

Desde su comienzo, la cirugía cardíaca ha evolucionado de manera significativa, sin embargo el progreso ha sido mínimo cuando se trata de encontrar algún mecanismo para realizar circulación extracorpórea sin alterar la cascada de la coagulación. Esta manipulación de la cascada de coagulación asociada al uso de la circulación extracorpórea y a todos los fenómenos implícitos en el contacto de los elementos formes de la sangre con una superficie no endotelizada, produce un desequilibrio entre el sistema anticoagulante y el sistema procoagulante. Dicho desequilibrio puede dirigirse hacia la fibrinólisis facilitando el sangrado o hacia fenómenos de hipercoagulabilidad y aparición de patologías trombóticas de diferente magnitud; por lo tanto los pacientes sometidos a cirugía cardíaca compleja que requieren circulación extracorpórea son altamente susceptibles a sangrados microvasculares que requieren transfusión sanguínea debido a diferentes factores, principalmente la anticoagulación y la hemodilución. Sin embargo no deben dejarse de un lado los sangrados masivos que pueden presentarse por las condiciones de riesgo del paciente o por causas quirúrgicas y anatómicas que no se relacionan con coagulopatía.¹³ Cualquiera que sea la causa, se considera sangrado excesivo postoperatorio cuando se presentan pérdidas sanguíneas mayores a dos litros en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía y deben realizarse maniobras de contención de la hemorragia.

La hemorragia intratable después de cirugía cardíaca compleja es una complicación seria y potencialmente letal, pero también se incluyen en este grupo aquellos pacientes que presentan sangrado en capa producido por coagulopatía y que impide el cierre esternal primario. Se establezca o no causa anatómica de sangrado, estos pacientes requieren administración de grandes cantidades de productos sanguíneos; reportes de literatura revelan que hasta el 60% de estos pacientes se transfunden y que el cerca del 20% de todos los hemoderivados existentes en los banco de sangre se utilizan para situaciones relacionadas con cirugía cardíaca.¹⁵

Anualmente en Estados Unidos se realizan cerca de 500000 procedimientos quirúrgicos de cirugía cardíaca y su incidencia de sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca es reportada en rangos que varían entre el 4 y el 32%. Las consecuencias del sangrado intratable son múltiples y generan alta tasa de morbimortalidad, aumento de estancia intrahospitalaria, alto consumo de hemoderivados y necesidad de reexploración quirúrgica en un dos a un cinco por ciento, entre otros.¹⁶

La cirugía cardíaca genera profundos cambios en la hemostasia que producen aumento del riesgo de sangrado intraoperatorio y postoperatorio que se pueden resumir en los siguientes puntos: ¹⁷

- Cambios del volumen circulante ya que el circuito de circulación extracorpórea requiere de un alto volumen de purga generalmente cristaloides; este volumen produce hemodilución y altera los volúmenes de distribución.
- El circuito de circulación extracorpórea es una gran superficie de activación para el sistema de coagulación por su carencia de endotelio que altera todos los componentes, especialmente el celular (plaquetas).
- La cirugía cardíaca cambia de manera importante la función endotelial, primero para activar el factor XI y la kalikreina.
- La cirugía cardíaca se asocia al uso de aspiración en el campo quirúrgico lo cual produce lesión mecánica sobre los elementos formes. Además el uso salvador de células, frecuentemente utilizado, puede producir la misma clase de injuria.
- En la cirugía cardíaca se generan grandes áreas de superficie de sutura donde se pueden producir sangrados de origen anatómico.
- El uso de drogas anticoagulantes como la heparina y su efecto residual.
- La hipotermia, que altera el sistema de coagulación.

- Alteración de la función plaquetaria cuantitativa y cualitativamente.
- Aumento de la actividad fibrinolítica.

Sin embargo la cirugía cardíaca no condiciona por sí misma un riesgo inherente de sangrado postoperatorio severo a pesar de todas las alteraciones fisiológicas antes descritas, es así que según conceptos de medicina basada en la evidencia se describe cuales son los factores de riesgo que permiten predecir la probabilidad de presentar hemorragia masiva en el postoperatorio entre los cuales están: edad avanzada mayor a 70 años, género femenino, bajo índice de masa corporal, cirugía de urgencia, mas de 5 anastomosis, cirugía compleja, reoperación, cardiopatía cianosante, tiempo mayor de 2,5 horas en circulación extracorpórea, disfunción ventricular y uso preoperatorio de anticoagulantes y/o antiplaquetarios.¹⁷

Por otra parte existen también estudios que han determinado factores predictores de transfusión que son: cirugía de emergencia, shock cardiogénico, oclusión coronaria inducida por cateterismo, bajo índice de masa corporal, fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor al 30%, reoperación, diabetes insulino-dependiente, creatinina mayor de 1.8, albumina menor de 4 gr/dl, género femenino, hematocrito bajo; por lo tanto, los pacientes que cumplan estas características deben llevarse a cirugía con estricto seguimiento de volemia, con medidas preventivas para sangrado y deben ser tratados oportuna y agresivamente.¹⁸

1. Manejo farmacológico del sangrado en cirugía cardíaca

Durante cirugía cardíaca las complicaciones relacionadas con las alteraciones del sistema de coagulación son múltiples y dicotómicas que van desde el sangrado excesivo hasta la trombosis masiva. Las alteraciones inherentes al sistema de coagulación del paciente son una causa clara y conocida de estas complicaciones, pero también se atribuyen al uso de

medicamentos anticoagulantes y antitrombóticos que alteran las condiciones hemostáticas. Con el advenimiento de nuevas drogas para el manejo de desórdenes trombóticos y la falta de información apropiada al paciente sobre su uso, se ha incrementado la incidencia del sangrado perioperatorio. El uso de anticoagulantes orales (warfarina), drogas trombolíticas (estreptoquinasa, uroquinasa), antiagregantes (aspirina, ticlopidina, clopidogrel, cilostazol), inhibidores de GPIIb/IIIa, heparinas de bajo peso molecular y drogas más nuevas como la hirudina y el argatroban así como sus combinaciones, pueden resultar en un factor determinante para sangrado quirúrgico.¹⁹

Por otro lado, los agentes fibrinolíticos lisan los trombos pero a su vez generan trombina y plasmina que activan a las plaquetas y el complemento; así de manera tardía se puede generar trombosis estimulada por trombos residuales. Esta estrecha armonía entre fibrinólisis y producción de fibrina puede alterarse fácilmente, de ahí que la primera estrategia para prevenir el sangrado quirúrgico es el conocimiento adecuado de la farmacocinética de los medicamentos administrados al paciente para suspenderlos con el tiempo necesario y evitar o disminuir el riesgo que genera su efecto. ¹⁹

Dentro de los agentes antifibrinolíticos que facilitan la restauración de la hemostasia durante la cirugía cardíaca encontramos por un lado la aprotinina, polipéptido con un peso molecular de 6,512 Dalton que inhibe la proteína sérica, la tripsina, la calicreína, la plasmina y la elastasa y por otro, el ácido épsilon-aminocaproico y el ácido tranexámico ambos análogos de la lisina; sin embargo el uso de la primera fue restringido debido a sus complicaciones renales, miocárdicas y cerebrales.²⁰ La farmacocinética de los efectos antifibrinolíticos de estas drogas varía considerablemente y deben ser administradas adecuadamente para evitar complicaciones inesperadas.

La desmopresina es un análogo de la vasopresina que produce dos a 20 veces aumento en la concentración del factor VIII y del factor Von Willebrand (vWF) en pacientes normales; además libera activador de plasminogeno tisular y prostaciclina. Puede ser suministrada en forma intravenosa, subcutánea o intranasal. El aumento de vWF está relacionado a la adhesión de las plaquetas al endotelio y el subendotelio, por lo tanto

facilita el restablecimiento de la hemostasia en los pacientes con déficit de estos factores, sin embargo no hay evidencia sólida que recomiende su uso en hemorragia durante cirugía cardiaca.^{21,22}

La protamina es útil en las hemorragias derivadas de la reversión insuficiente o inadecuada de la heparina utilizada intraoperatoriamente; puede administrarse a una dosis de 1 mg por cada 100 unidades de heparina hasta una dosis máxima de 50 mg. Aunque el sulfato de protamina tiene propiedades anticoagulantes, administrado después de la heparina forma una sal que bloquea la actividad anticoagulante de ambos fármacos, la neutralización del efecto sobre la heparina se produce dentro de los 5 minutos de su administración y dura dos horas. La administración de sulfato de protamina es asociado con reacciones sistémicas graves, incluidas hipotensión, hipertensión pulmonar, broncoespasmo, y edema pulmonar no cardiogénico, que contribuyen a la morbilidad y mortalidad postoperatorias.²³ Además, la protamina se hace de una proteína aislada de esperma de peces, haciendo que los pacientes con antecedentes de alergia a los peces, vasectomizados o con alergias medicamentosas sean de alto riesgo de desarrollar un reacción anafiláctica. Los diabéticos tratados con insulina NPH también son más propensos a desarrollar reacciones frente a la protamina como resultado de la producción de anticuerpos IgG que puede ocurrir con el inicio de la terapia con insulina.²⁴

El factor VII, que inicialmente fue aprobado para hemorragias en pacientes con hemofilia, ha popularizado su uso para múltiples casos de hemorragia postoperatoria incluyendo cirugía cardiaca. El mecanismo de acción del factor VII activado recombinante aún es controversial, pero existen algunos puntos en los cuales existe acuerdo. Es aceptado que el Factor VIIa actúa en el sitio de la injuria, evitando efectos de hipercoagulabilidad sistémica; para que dicha hemostasia se logre existen dos mecanismos de acción propuestos: el primero, consiste en generar un bloqueo del efecto inhibitorio de la vía del factor tisular (FT) con lo cual se genera trombina, este efecto se denomina dependiente del factor tisular. El segundo mecanismo, plantea que al adicionar cantidades crecientes de factor VIIa a las plaquetas activadas en presencia del Factor X produce un aumento lineal

en la generación de Factor Xa condicionando la producción de cantidades significativas de trombina. Este mecanismo se denomina independiente del factor tisular.²⁵

El principal problema del uso clínico de factor VIIa durante sangrado masivo en múltiples patologías es el reporte de efectos adversos relacionados con la capacidad trombogénica del fármaco, tanto arterial como venosa. Así se han reportado casos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, embolismo pulmonar, trombosis arteriales, trombosis venosas y coagulación de dispositivos intravasculares. La mayoría de autores lo considera este riesgo trombótico muy bajo e inferior al observado con otros concentrados de factores de coagulación, pero sigue siendo revisado y observado de cerca en muchos de los trabajos actuales dada la relevancia de estas complicaciones.²⁵

Por otra parte, estudios in vitro, muestran que altos niveles de FVIIa aceleran la generación de trombina en ausencia aparente de factor tisular y el efecto farmacológico del FVIIa puede no estar limitado a la superficie de las plaquetas en el lugar de sangrado. La significancia clínica de estos hallazgos es incierta, sin embargo sugiere que el rFVIIa puede ser más trombogénico en pacientes con condiciones que predispongan a trombosis, uso de medicamentos hemostáticos asociados, antecedente de eventos tromboembólicos, edad o condiciones médicas predisponentes.²⁶ Otros efectos adversos menores incluyen cefalea, vómitos, variaciones en la presión arterial y reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Actualmente la literatura es muy pobre cuando se trata de demostrar su uso en cirugía cardiaca del adulto, se encuentran estudios donde usado como profiláctico muestra beneficios respecto a disminución de episodios hemorrágicos pero advierten sobre complicaciones de origen trombótico. Teniendo en cuenta recomendaciones de medicina basada en la evidencia, una reciente publicación de técnicas de preservación sanguínea hace una recomendación clase IIb cuando se usa como medicamento profiláctico en pacientes de alto riesgo de sangrado.¹⁹

Por otra parte, una revisión sistemática realizada por autores ingleses cataloga como apropiado el uso de factor VII en hemorragia intratable en cirugía cardíaca, abre las puertas para nuevos estudios y sienta recomendaciones sobre dosis alrededor de 60 a 90 micogramos por kilo de peso.

Hasta la actualidad existen pocos estudios aleatorizados que reportan un futuro promisorio para control de hemorragia postoperatoria en cirugía cardíaca sin encontrar mayor incidencia de complicaciones severas.²⁷

2. *Terapia transfusional*

Cuando una hemorragia es severa y compromete hemodinámicamente un paciente, requiere transfusión de compuestos sanguíneos desde concentrado de glóbulos rojos y/o plaquetas según sea el origen del sangrado, hasta plasma y crioprecipitados cuando existe coagulopatía asociada; sin embargo esta medida terapéutica también conlleva otro tipo de complicaciones que afectan la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. Recientes publicaciones muestran que la transfusión de más de cuatro unidades de glóbulos rojos es un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares perioperatorios al igual que la transfusión de concentrado de plaquetas.²⁸

La mortalidad a largo término de la transfusión sanguínea, está descrita como 1 persona por cada 37.000 unidades de plaquetas transfundidas o por cada 130.000 unidades de glóbulos rojos y en términos generales, en Estados Unidos se reporta 220 muertes relacionadas con transfusión al año. Las causas que llevan a desenlaces mortales después de transfusión son principalmente: síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a sobrecarga hídrica, reacciones alérgicas o TRALI.²⁹

La morbilidad asociada a transfusión también es un punto importante a considerar cuando se decide la administración de componentes sanguíneos. En las décadas de los ochenta y de los noventa, el gran riesgo de la transfusión sanguínea era la transmisión de

virus; en esta área se han hecho grandes avances en los bancos de sangre. El virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), virus (HTLV 1 y 2) y de la hepatitis C prácticamente han sido excluidos gracias a una mejor selección de donantes y a una mejor sensibilidad de las pruebas de laboratorio para detectar dichas patologías, hoy por hoy su incidencia de transmisión se calcula en 1:2 millones de unidades; actualmente alrededor del mundo los riesgos más grandes asociados a transfusión son la transmisión de la malaria y en menor grado la hepatitis B (1:250.000 unidades).³⁰ Recientemente, en países mediterráneos, la atención ha sido dirigida a la detección del virus del Oeste del Nilo y a una variación de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob o enfermedad de las vacas locas, enfermedad diagnosticada debido a transfusión desde el 2004. El citomegalovirus está presente en aproximadamente el 50% de las unidades transfundidas y el virus de Epstein-Barr en el 34%. El virus transmitido por transfusión (VTT) el cual está relacionada con el síndrome respiratorio agudo, está presente en el 52% de las unidades transfundidas.³¹

Otra importante complicación relacionada con transfusión de componentes sanguíneos es el aumento en la actividad inflamatoria. En las unidades de glóbulos rojos almacenadas se activan células inflamatorias y mediadores humorales. Estos a su vez activan el complemento C3a y C5a, aumentan los niveles de citokinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y de algunas interleukinas (IL-6, IL-9). Los niveles de bradikina también están aumentados, lo cual podría explicar la hipotensión asociada a transfusión en algunos casos; todo este incremento en la actividad inflamatoria ha sido encontrado en mayor magnitud cuando se administran plaquetas.³²

Se describe también la modulación del sistema inmune, el mecanismo relacionado es la presencia de linfocitos T del donante que están vivos y son trasplantados a la médula ósea del receptor; estos linfocitos T disminuyen temporalmente la capacidad del receptor de responder con la cadena inflamatoria a la infección. Cuando se administra sangre autóloga vs. alogénica el riesgo de infección aumenta de 1.3 a 3.5 veces respectivamente; sin embargo la aplicación de unidades leucoreducidas aumentan el riesgo de falla orgánica múltiple, que se produce por disfunción endotelial.³³ Adicionalmente, el número de

unidades transfundidas es un factor de riesgo para infección postoperatoria y mayor estancia en UCI.³⁴

Otras reacciones relacionadas con transfusión incluyen alergias leves que se presentan en 1-3% de los pacientes, generalmente mejoran solo con la administración de antihistamínicos; alergias severas y reacciones anafilácticas son mucho más infrecuentes y se presentan en 0,2-0,3% de los casos.³⁵

Objetivos

1. *Objetivo general*

Determinar la utilidad del Factor VII en la disminución del sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca del adulto reflejado en el menor consumo de derivados sanguíneos, sin incidencia significativa de efectos adversos tromboembólicos o falla renal aguda.

2. *Objetivos específicos*

- Evaluar el consumo de hemoderivados en los pacientes que se les aplica factor VII posterior a hemorragia postoperatoria luego de cirugía cardíaca.
- Medir la del consumo de hemoderivados antes y después de la aplicación de factor VIIr.
- Determinar la incidencia de cierre esternal sin nuevas reintervenciones después de la aplicación de factor VII recombinante como tratamiento del sangrado postoperatorio luego de cirugía cardíaca.
- Describir la incidencia de complicaciones postoperatorias que incluyen infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, trombo embolismo pulmonar y falla renal aguda, en los pacientes con hemorragia masiva que recibieron FVIIa.
- Determinar el impacto de la aplicación de factor VII sobre los resultados de los laboratorios que se tomaron en el postoperatorio en los pacientes que son sometidos a revisión por sangrado.
- Comparar la curva de sangrado durante las 24 horas postoperatorias de los pacientes a los cuales se les aplicó y no se les aplicó FVIIa.
- Describir el impacto que tiene la aplicación de factor VII sobre la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con sangrado postoperatorio.

Metodología

1. Diseño

Tipo de estudio: Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, analítico.

2. Población y muestra

Población Blanco:

Pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con o sin circulación extracorpórea en la Fundación Cardio Infantil, instituto de cardiología, que presenten sangrado postoperatorio.

Población estudio:

Pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con o sin circulación extracorpórea que presentaron sangrado durante las primeras 24 horas postoperatorias en la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología, durante el periodo comprendido desde el primero de enero del 2007 hasta el 31 de diciembre de 2008.

3. Sujetos elegibles

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca con o sin circulación extracorpórea que presentaron sangrado durante las primeras 24 horas postoperatorias.

Criterios de exclusión:

- Historia clínica incompleta.
- Coagulopatía previamente conocida
- Disfunción hepática o renal preoperatoria
- Infección activa preoperatoria

3. *Tamaño de la muestra*

Teniendo en cuenta que existen pocos estudios que evalúen la acción terapéutica del factor VII en sangrado ya instaurado durante cirugía cardíaca, elegimos para el cálculo del tamaño de muestra la comparación de medias emparejadas antes y después de la aplicación de factor VII. Los datos se tomaron uno de uno de los artículos más recientes respecto al tema y con un número significativo de pacientes incluidos⁴¹. La variable principal tomada para dicho cálculo fue Glóbulos rojos, las características se observan en la siguiente tabla.

Para la comparación con otro grupo sin el factor VII se utilizó una relación de 1:3 siendo esta comparación 12:36.

| Características | Desviación estándar |
|---------------------------------------|----------------------------|
| Población A: | 4,7 |
| Población B: | 6,8 |
| Diferencia de medias esperada: | 4 |
| Nivel de confianza: | 95% |
| Potencia (%) | Número de pares |
| 80 | 12 |

Con la muestra mínima calculada se realizó un muestreo consecutivo o secuencial que contenga este número de pacientes, sobre el total que cumplieron los criterios de inclusión, en el periodo transcurrido entre enero de 2007 y diciembre de 2008 de los cuales se obtienen 2 cohortes: la primera que se maneja de forma tradicional con base en medicamentos y terapia transfusional y la segunda conformada por aquellos pacientes a quienes se aplica factor VII.

4. Variables

Tabla 1. Variable operacional independiente

| Variable | Definición conceptual | Valores | Tipo |
|-------------------|--|--|---------------------------------------|
| <i>Factor VII</i> | <i>Aplicación de medicamento hemostático</i> | <i>0 dosis</i> <i>1 dosis</i> <i>2 dosis</i> | <i>Cuantitativa</i> <i>Ordinal</i> |

Tabla 2. Variables operacionales Dependientes

| Definición general | Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo |
|---------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|---------------------|
| <i>Hemoderivados</i> | <i>Glóbulos Rojos (GRE)</i> | <i>Concentrado de células sanguíneas</i> | <i>Unidades</i> | <i>Cuantitativa</i> |
| | <i>Plasma</i> | <i>Concentrado de factores de coagulación</i> | <i>Unidades</i> | <i>Cuantitativa</i> |
| | <i>Crioprecipitados</i> | <i>Concentrado de factores de coagulación y fibrinógeno</i> | <i>Unidades</i> | <i>Cuantitativa</i> |
| | <i>Plaquetas</i> | <i>Concentrado de plaquetas</i> | <i>Unidades</i> | <i>Cuantitativa</i> |
| <i>Complicaciones</i> | <i>Accidente cerebro vascular</i> | <i>TAC cerebral positivo</i> | <i>Si o no</i> | <i>Cualitativa</i> |
| | <i>Infarto agudo de miocardio</i> | <i>Troponina positiva</i> | <i>Si o no</i> | <i>Cualitativa</i> |
| | <i>Eventos tromboembólicos</i> | <i>AngioTAC positivo o doppler venoso positivo</i> | <i>Si o no</i> | <i>Cualitativa</i> |
| | <i>Insuficiencia renal aguda</i> | <i>Creatinina con valor mayor al doble de la inicial</i> | <i>Si o no</i> | <i>Cualitativa</i> |

| | | | | |
|---------------------|---------------------------------------|---|--|------------------------------|
| <i>Paraclínicos</i> | <i>Tiempo de protrombina (TP)</i> | <i>Prueba de coagulación</i> | <i>Normal menor de 12 segundos</i> <i>Medido a la 1, 6,12, y 24 horas postoperatorias</i> | <i>Cuantitativa continua</i> |
| | <i>Tiempo de tromboplastina (TTP)</i> | <i>Prueba de coagulación</i> | <i>Normal menor de 25 segundos</i> <i>Medido a la 1, 6,12, y 24 horas postoperatorias</i> | <i>Cuantitativa continua</i> |
| | <i>Plaquetas</i> | <i>Recuento de plaquetas</i> | <i>Normal mayor de 150</i> | <i>Cuantitativa</i> |
| <i>Otras</i> | <i>Sangrado postoperatorio</i> | <i>Sangrado a la hora, seis, 12 y 24 horas</i> | <i>Centímetros cúbicos</i> | <i>Cuantitativa continua</i> |
| | <i>Cierre esternal temprano</i> | <i>Cierre primario de herida quirúrgica sin nuevas revisiones</i> | <i>Si o no</i> | <i>Cualitativa</i> |
| | <i>Mortalidad intrahospitalaria</i> | <i>Muerte durante estancia hospitalaria</i> | <i>Si o no</i> | <i>Cualitativa</i> |

Materiales y Métodos

Después de ser aprobado el protocolo por el Comité de Investigación Clínica de la Fundación Cardio Infantil - Instituto de cardiología, se extrajeron de la base de datos del departamento quirúrgico la información de los pacientes que tienen diagnóstico de sangrado perioperatorio o revisión por sangrado en cirugía cardíaca en las primeras 24 horas postoperatorias durante los años 2007 y 2008; posteriormente se realizó una revisión completa de la historia clínica para obtener los datos relevantes para la investigación, se cruzó información obtenida en el registro de anestesia, el registro de perfusión y la descripción quirúrgica. La información se recopiló en formularios electrónicos diseñados para tal fin por personal del estudio, que a su vez se depuraron en una base de datos electrónica con la cual se hizo el análisis estadístico.

Todos los pacientes recibieron la misma preparación preoperatoria y manejo anestésico según el protocolo diseñado para cirugía cardíaca en la Fundación Cardio-infantil. El uso de otros medicamentos tendientes a controlar el sangrado intraoperatorio se realiza por protocolo así: bolo inicial (durante la inducción) de ácido tranexámico endovenoso 30 mg/kg; por otro lado, posterior a salida de circulación extracorpórea se revierte la heparina con protamina endovenosa 1mg por cada 100 unidades; medicamentos como la desmopresina no se usa en la institución por carecer de evidencia científica que soporte su uso y la aprotinina se discontinuó en el primer trimestre del año 2007 por las recomendaciones internacionales generadas a raíz de las complicaciones tromboticas fatales reportadas.

No se aplicó ningún protocolo específico para transfusión sanguínea ya que no está diseñado en la Fundación Cardio Infantil, sin embargo las medidas primarias de control del sangrado incluyen control de temperatura y acidosis, búsqueda de sitio quirúrgico de sangrado, reversión de heparina hasta ACT menor de 150, y luego se decide la transfusión sanguínea. Se coloca hemoderivados según los requerimientos del paciente guiados por la clínica, por paraclínicos intraoperatorios que incluyen hemoglobina, TP,

TTP y plaquetas y más recientemente por tromboelastograma. No se opta por rondas combinadas de hemoderivados a no ser que se sospeche franca coagulopatía.

La aplicación de factor VII recombinante no estuvo sujeta a ningún protocolo ya que en la literatura mundial no se encuentran recomendaciones claras sobre su uso como tratamiento de rescate en hemorragia masiva; su uso estuvo condicionado a la necesidad inmediata de control de sangrado a pesar de todas las medidas anteriores y al criterio del anesthesiólogo cardiovascular responsable de cada caso, que en la institución son cinco personas diferentes.

A partir de los datos obtenidos los pacientes se dividen en dos cohortes: los que pacientes a los cuales se les aplicó factor VII y los que no lo recibieron. La primera dosis aplicada de factor VII fue (por recomendaciones internacionales) de 90 microgramos por kilogramo y 60 microgramos por kilogramo para aquellos que se les aplicó segunda dosis. Este medicamento fué administrado a los pacientes después de salida de circulación extracorpórea (ya que antes no tiene indicación por los cambios en la farmacocinética que produce la máquina de circulación extracorpórea) y antes de la salida de salas de cirugía hacia la unidad de cuidado intensivo.

Además de registrar la aplicación de factor VII y las complicaciones postoperatorias también se obtuvo datos sobre la evolución de sangrado, evolución de los paraclínicos una, seis, doce y 24 horas postoperatorias, cierre esternal temprano y mortalidad intraoperatoria.

Aspectos estadísticos

1. Manejo de datos

Se diseñó una base para captura de los datos en el programa FILEMAKER DEVELOPER 6. Dicha base incluye espacios destinados especialmente para registro de los valores observados de consumo de hemoderivados, cierre esternal, cuantificación de sangrado, paraclínicos pre y post operatorios, dosis de factor VII aplicado, presencia o ausencia de de complicaciones tromboembólicas o insuficiencia renal. (Ver anexo 1)

Vale la pena resaltar que dicha base contiene más datos de los utilizados en este estudio puesto que servirá como registro histórico de pacientes con sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca y podrá ser usado para otro tipo de estudios.

2. Análisis estadístico

Los datos captados se digitaron y depuraron en EXCEL versión 2003 y se procesó la información en el paquete estadístico para ciencias sociales para Windows SPSS versión 15.0. Se describieron las variables cualitativas mediante distribuciones de frecuencias y porcentuales, variables cuantitativas con medidas de tendencia central como el promedio y mediana y medidas de dispersión como la desviación estándar.

Para determinar diferencias en el caso de cumplir normalidad se utilizó la prueba t-student para grupos independientes, en el caso de no cumplir normalidad se utilizó la prueba no paramétrica para grupo independientes de U de Mann-Whitney. Al comparar el grupo antes y después de factor VII en el caso de cumplir normalidad se utilizó la prueba t-student para grupos relacionados, en caso contrario la prueba de Wilcoxon, estas pruebas se compararon con un nivel de significancia $\alpha=5\%$.

Para la mortalidad se halló el intervalo de confianza al 95%.

Aspectos éticos

El presente estudio fue realizado de conformidad con las normas éticas establecidas por el Comité de Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología.

Por tratarse de un estudio con mínima intervención y de carácter retrospectivo se realizó en ausencia de consentimiento informado, la integridad y confidencialidad de los pacientes fueron protegidas y el protocolo de investigación fue vigilado por el comité de investigaciones; además la investigación está sustentada por un buen respaldo científico y la veracidad de la información puede ser corroborada.

Esta investigación se clasifica como estudio "sin riesgo", según el numeral a del Artículo 11, de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Cronograma

| Mes /Actividad | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Organización logística, documental y administrativa | X | | | | | | | | | | | |
| Entrenamiento de colaboradores | X | | | | | | | | | | | |
| Creación y programación de archivos | | X | | | | | | | | | | |
| Presentación y aprobación de protocolo | | | X | | | | | | | | | |
| Inicio recolección de datos | | | | X | X | | | | | | | |
| Cierre recolección de datos | | | | | | X | | | | | | |
| Verificación de la información | | | | | | | X | | | | | |
| Análisis estadísticos de datos | | | | | | | | X | | | | |
| Generación conclusiones / Informe final | | | | | | | | | X | X | | |
| Informe preliminar Universidad del Rosario | | | | | | | | | | | X | |

Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto global

| Rubros | Total |
|--------------------|---------------------|
| Personal | \$ 1'500.000 |
| Materiales | \$ 500.000 |
| Servicios técnicos | \$ 1'000.000 |
| Total | \$ 3'000.000 |

Tabla 4. Descripción de los gastos de personal

| Investigador | Formación | Función | Dedicación | Total |
|---------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-----------|
| Ismael Rincón | Anestesiólogo | Investigador principal | 5 horas semanales | \$500.000 |
| Claudia Burbano | Residente anestesia | Investigador principal | 5 horas semanales | \$500.000 |
| José Domingo Rincón | Anestesiólogo | Investigador principal | 5 horas semanales | \$500.000 |

Tabla 5. Descripción de gastos en materiales:

| <i>Materiales</i> | <i>Total</i> |
|---------------------------------------|--------------|
| Creación de base de datos electrónica | \$ 500.000 |

Tabla 6. Descripción de servicios técnicos:

| <i>Tipo de servicio</i> | <i>Justificación</i> | <i>Total</i> |
|---|--|--------------|
| Aplicación formulario y obtención datos | Recolección de datos | \$ 500.000 |
| Bioestadístico | Aplicación modelos de análisis estadístico | \$ 500.000 |

Fuentes de financiación:

El proyecto de investigación se financiará de recursos propios de los investigadores.

Resultados

Un total de 56 pacientes fueron extraídos de la base de datos quirúrgica de la Fundación Cardio-infantil, de los cuales dos cumplieron criterios de exclusión por historia clínica incompleta. El grupo final estuvo conformado por 54 pacientes de los cuales a 14 personas se les administró factor VII y a 40 personas no se les aplicó el medicamento. De los pacientes a los cuales se les aplicó factor VII, 10 recibieron una sola dosis y cuatro recibieron dos dosis; considerando pequeña la muestra de los pacientes que recibieron dos dosis, no se realizó análisis estadístico de esta subcohorta.

El sexo predominante fue el masculino en ambos grupos con un 74,1%(n=40). En cuanto a las variables de edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), área de superficie corporal, hematocrito y hemoglobina preoperatoria no se encontraron diferencias entre los que se les aplicó factor VII y aquellos que no lo tuvieron. (**Tabla 7**)

Tabla 7. Características generales y por grupos

| Variable | Factor VII | | | | | | | Sin Factor VII | | | | |
|----------|------------|-------|--------------|----|-------|--------------|-------|----------------|-------|--------------|-------|-------|
| | N | Med | Prom±d.e. | N | Med | Prom±d.e. | Norm | n | Med | Prom±d.e. | Norm | Comp |
| | | | | | | | Val p | | | | Val p | Val p |
| Edad | 54 | 61 | 57,5±13,56 | 14 | 58,5 | 55,07±10,43 | 0,536 | 40 | 61 | 58,35±14,52 | 0,266 | 0,442 |
| Peso | 54 | 68 | 67,74±11,93 | 14 | 67,5 | 66,71±11,84 | 0,97 | 40 | 68 | 68,1±12,09 | 0,572 | 0,711 |
| Talla | 54 | 1,65 | 1,647±0,09 | 14 | 1,65 | 1,65±0,12 | 0,978 | 40 | 1,645 | 1,65±0,08 | 0,535 | 0,981 |
| IMC | 54 | 25,27 | 24,97±4,17 | 14 | 24,14 | 24,63±4,01 | 0,976 | 40 | 25,4 | 25,09±4,26 | 0,431 | 0,721 |
| ASC | 54 | 174,5 | 171,22±29,56 | 14 | 173 | 173,14±19,59 | 0,329 | 40 | 175,5 | 170,55±32,53 | 0,096 | 0,781 |
| HTO | 54 | 42 | 40,6±7,03 | 14 | 42,5 | 40,58±9,11 | 0,345 | 40 | 41,5 | 40,61±6,29 | 0,248 | 0,99 |
| Hb | 54 | 14 | 14,18±4,86 | 14 | 14 | 16,24±8,68 | 0,009 | 40 | 13,85 | 13,46±2,22 | 0,475 | 0,343 |

(HTO: hematocrito, Hb: hemoglobina, IMC índice de masa corporal, ASC: área de superficie corporal)

Consumo de hemoderivados

En promedio se transfundieron 5 unidades de glóbulos rojos, 6 unidades de plaquetas, 8,5 de plasma y 4 unidades de crioprecipitados sin encontrarse ninguna diferencia entre los dos grupos. Sin embargo, al estudiar el consumo de hemoderivados en el grupo que se aplicó factor VII antes y después de su administración se observa que existe una disminución en los requerimientos transfusionales de plasma y plaquetas ($p=0,05$ y $0,02$ respectivamente). (Tabla 8 y tabla 9)

Tabla 8. Consumo de hemoderivados

| Variable | Total | | | | Factor VII | | | | Sin Factor VII | | | |
|------------------|-------|-----|-----------|----|------------|-----------|---------|----|----------------|-----------|---------|-------------------|
| | N | Med | Prom±d.e. | n | Med | Prom±d.e. | Norm | n | Med | Prom±d.e. | norm | Comp |
| | | | | | | | Valor p | | | | Valor p | Valor p |
| Crioprecipitados | 54 | 4 | 3,89±4,55 | 14 | 4 | 3,21±2,99 | 0,193 | 40 | 4 | 4,10±4,57 | 0,006 | 0,64 ^e |
| Plasma | 54 | 8,5 | 8,14±4,41 | 14 | 7 | 7,14±4,8 | 0,9 | 40 | 9 | 8,50±4,27 | 0,585 | 0,326 |
| Plaquetas | 54 | 6 | 5,37±5,13 | 14 | 7 | 6,21±3,35 | 0,248 | 40 | 6 | 5,08±5,63 | 0,019 | 0,23 ^e |
| Glóbulos rojos | 54 | 5 | 5,41±2,47 | 14 | 4,5 | 4,64±1,65 | 0,805 | 40 | 5,5 | 5,68±2,66 | 0,901 | 0,098 |

Tabla 9. Descriptivos de Hemoderivados antes y después del factor VII

| | n | Antes | | | Después | | | |
|------------------|----|---------|-----------|---------|---------|-----------|---------|-----------------------|
| | | Mediana | Prom±d.e. | Norm | Mediana | Prom±d.e. | Norm | Comp |
| | | | | Valor p | | | Valor p | Valor p |
| Glóbulos rojos | 14 | 2 | 2,5±1,4 | 0,521 | 2 | 2±1,11 | 0,203 | 0,336 |
| Plasma | 14 | 6 | 4,71±2,79 | 0,112 | 2 | 2,43±2,65 | 0,113 | 0,005** |
| Plaquetas | 14 | 7 | 5,79±2,55 | 0,102 | 0 | 0,71±1,86 | 0,002 | 0,002*** ^e |
| Crioprecipitados | 14 | 0 | 2,43±2,95 | 0,047 | 0 | 0,5±1,87 | 0,001 | 0,219 |

*Significativo al 0,05 **Significativo al 0,01 ^ePruebas exactas

Complicaciones postoperatorias

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las complicaciones postoperatorias estudiadas, sin embargo porcentualmente se presentó más insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, y eventos tromboembólicos en el grupo al que se aplicó factor VII. (**Tabla 10**)

Tabla 10. Complicaciones postoperatorias

| Variable | Característica | Total % (n) | FactorVII % (n) | Sin FactorVII % (n) | Comparación |
|---------------------------|----------------|--------------------|------------------------|----------------------------|-------------|
| Insuficiencia Renal | Si | 14,8(8) | 21,4(3) | 12,5(5) | 0,428 |
| | No | 85,2(46) | 78,6(11) | 87,5(35) | |
| Infarto agudo miocardio | Si | 3,7(2) | 7,1(1) | 2,5(1) | 0,438 |
| | No | 96,3(52) | 92,9(13) | 97,5(39) | |
| Accidente cerebrovascular | Si | 3,7(2) | 7,1(1) | 2,5(1) | 0,438 |
| | No | 96,3(52) | 92,9(13) | 97,5(39) | |
| Eventos tromboembólicos | Si | 3,7(2) | 7,1(1) | 2,5(1) | 0,438 |
| | No | 96,3(52) | 92,9(13) | 97,5(39) | |

Pruebas exactas

Evolución de paraclínicos

La evolución del recuento plaquetario durante las primeras 24 horas postoperatorias fue similar para los dos grupos (**Tabla 11**)

Tabla 11. Descriptivos de recuento de plaquetas general y por grupos

| Variable | N | Med | Prom±d.e. | Factor VII | | | | Sin Factor VII | | | | |
|-------------|----|--------|------------------|------------|--------|------------------|-------|----------------|--------|------------------|--------------|--------------|
| | | | | n | Med | Prom±d.e. | Norm | n | Med | Prom±d.e. | norm Valor p | Comp Valor p |
| Pre-cirugía | 54 | 214500 | 237555,5±64389,6 | 14 | 225000 | 248142,8±63595,9 | 0,769 | 40 | 212500 | 233850±65052,8 | 0,137 | 0,48 |
| 1 hora | 54 | 169000 | 172314,8±64113,9 | 14 | 148000 | 150000±39727,9 | 0,996 | 40 | 172500 | 180125±69417,4 | 0,896 | 0,055 |
| 6 horas | 53 | 137000 | 149245,2±74993,3 | 14 | 124500 | 125428,5±34278,7 | 0,976 | 39 | 141000 | 157794,8±83725,8 | 0,115 | 0,168 |
| 12 horas | 50 | 131500 | 135020±52986,52 | 14 | 138000 | 138500±53577,7 | 0,251 | 36 | 127500 | 133666,6±53457,0 | 0,789 | 0,775 |
| 24 horas | 35 | 112000 | 124257,1±53472,5 | 10 | 121000 | 139100±59915,5 | 0,233 | 25 | 110000 | 118320±50754,0 | 0,25 | 0,306 |

Al evaluar la evolución del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina (TTP) si se aprecia disminución estadísticamente significativa a partir de los paraclínicos realizados a las seis, 12 y 24 horas postoperatorias en el grupo al que se le administró factor VII, es decir, este grupo presenta corrección más rápida en el tiempo de estas pruebas de coagulación. (Tabla 12)

Tabla 12. Descriptivos de PT y TTP en el tiempo a nivel general y por Grupos

| Variable | Factor VII | | | | Sin Factor VII | | | | Comp | | | |
|------------------|------------|-------|-------------|----|----------------|-------------|-------|----|-------|-------------|-----------|----------------------|
| | n | Med | Prom±d.e. | n | Med | Prom±d.e. | Norm | n | | Med | Prom±d.e. | Norm |
| TP preoperatorio | 40 | 12,3 | 12,44±1,78 | 13 | 12,4 | 12,56±1,85 | 0,379 | 27 | 12 | 12,39±1,78 | 0,644 | 0,773 |
| PT 1 hora | 54 | 17,25 | 17,56±3,57 | 14 | 17,45 | 17,24±3,53 | 0,84 | 40 | 17,25 | 17,68±3,63 | 0,525 | 0,696 |
| PT 6 horas | 53 | 16 | 16,9±5,48 | 13 | 14,15 | 14,99±3,18 | 0,423 | 40 | 18 | 17,58±5,98 | 0,025 | 0,042* ^e |
| PT 12 horas | 43 | 15 | 16,7±8,47 | 10 | 13,6 | 13,75±2,11 | 0,994 | 33 | 15 | 17,59±9,45 | 0,007 | 0,022* ^e |
| PT 24 horas | 24 | 14 | 15,34±4,33 | 5 | 14 | 15±4,12 | 0,759 | 19 | 14 | 15,43±4,49 | 0,227 | 0,848 |
| TTP 1 hora | 54 | 42 | 47,74±22,86 | 14 | 36,25 | 39,46±13,54 | 0,883 | 40 | 45,65 | 50,63±24,82 | 0,036 | 0,093 ^e |
| TTP 6 horas | 52 | 37 | 45,76±27,5 | 13 | 31 | 35,69±19 | 0,034 | 39 | 38 | 49,12±29,24 | 0,02 | 0,007** ^e |
| TTP 12 horas | 42 | 33,5 | 41,52±20,76 | 9 | 30 | 33,78±11,93 | 0,17 | 33 | 36 | 43,63±22,25 | 0,065 | 0,041* ^e |
| TTP 24 horas | 24 | 32,5 | 37,25±10,8 | 5 | 30 | 30,6±5,41 | 0,99 | 19 | 36 | 39,01±11,26 | 0,593 | 0,032* ^e |

*Significativo al 0,05. **Significativo al 0,01. ^ePruebas exactas

Evolución del sangrado

Existe disminución del sangrado acumulado a las 12, 18 y 24 horas postoperatorias en el grupo al que se le aplicó factor VII. (Tabla 13)

Tabla 13. Sangrado acumulado en el periodo postoperatorio

| Variable | | | | Factor VII | | | | Sin Factor VII | | | | | | |
|--------------|----|------|----------------|------------|------|----------------|-------|----------------|------|----------------|-------|--------------------|-------|-------|
| | n | Med | Prom±d.e. | n | Med | Prom±d.e. | Norm | n | Med | Prom±d.e. | Norm | Comp | | |
| | | | | | | | Val p | | | | | | Val p | Val p |
| Sangrado 1h | 54 | 150 | 193,89±167,21 | 14 | 100 | 137,14±100,42 | 0,199 | 40 | 175 | 213,75±181,87 | 0,029 | 0,149 ^e | | |
| Sangrado 2h | 54 | 350 | 418,52±256,48 | 14 | 275 | 350±195,13 | 0,656 | 40 | 375 | 442,5±272,82 | 0,335 | 0,249 | | |
| Sangrado 3h | 54 | 575 | 610,37±336,79 | 14 | 475 | 518,57±213,9 | 0,98 | 40 | 600 | 642,5±367,17 | 0,646 | 0,24 | | |
| Sangrado 6h | 54 | 975 | 1035,19±461,91 | 14 | 850 | 910,71±435,97 | 0,997 | 40 | 1000 | 1078,75±468,07 | 0,671 | 0,245 | | |
| Sangrado 12h | 54 | 1525 | 1621,67±658,19 | 14 | 1275 | 1244,29±462,6 | 0,886 | 40 | 1650 | 1753,75±669,61 | 0,426 | 0,011* | | |
| Sangrado 18h | 54 | 1950 | 2032,59±778,08 | 14 | 1575 | 1454,29±512,86 | 0,928 | 40 | 2050 | 2235±756,95 | 0,592 | 0,001** | | |
| Sangrado 24h | 54 | 2475 | 2468,52±972,42 | 14 | 1775 | 1660,71±453,69 | 0,913 | 40 | 2600 | 2751,25±948,78 | 0,039 | 0** ^e | | |

*Significativo al 0,05. **Significativo al 0,01. ^ePruebas exactas

Cierre Esternal Temprano

El cierre temprano fue de 46,3% (n=25) en el grupo sin el factor VII de 40%(n=16) y 64,3%(n=9) en el grupo al que se le aplicó factor VIIr; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor p=0,121).

Mortalidad

La mortalidad intraoperatoria en todo el grupo fue de 25,9% (n=14), este evento se presentó solamente en el grupo que no recibió factor VII con un 35% (n=14) con IC95% (20; 50), se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Valor p=0) con mortalidad muy baja en los pacientes que recibieron factor VII; esto sin embargo, podría estar relacionado con la menor edad de los pacientes del grupo que recibió factor VII.

Discusión

El sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca es una complicación poco frecuente pero con resultados desastrosos dada la alta incidencia de morbilidad temprana. La transfusión sanguínea es la terapia estándar de tratamiento, sin embargo son múltiples los estudios que comprueban las diferentes complicaciones derivadas de la administración de hemoderivados hasta ser catalogada como un factor de riesgos independiente de mortalidad perioperatoria; las principales alteraciones incluyen reacciones inmunológicas, alérgicas e infecciosas.²⁸

El factor VII recombinante es un agente hemostático y protrombótico aprobado desde 1999 para sangrado inicialmente en pacientes hemofílicos y poco a poco popularizado en hemorragias de distintas índoles. Los primeros estudios que reportan su uso en cirugía cardíaca datan del año 2001²⁷ y en Colombia empezó a utilizarse aproximadamente entre el año 2005 y 2006. Existen publicaciones recientes que apoyan el uso de FVIIa como profiláctico en cirugía cardíaca como el realizado por Diprose et al³⁶ donde la transfusión de hemoderivados es de 105 unidades en el grupo placebo versus 13 unidades en aquellos tratados con factor VII; sin embargo otras publicaciones son menos alentadoras al respecto como la de Ekert et al³⁷ donde no se encontraron diferencias importantes en el consumo de hemoderivados. El estudio del factor VII a nivel terapéutico como medicamento de rescate es aun más controversial, siendo la principal limitación, la dificultad para aleatorizar los pacientes o definir guías de uso en una emergencia vital como es el sangrado masivo postoperatorio en cualquier escenario quirúrgico.

Este estudio de cohorte retrospectivo muestra que el promedio de transfusión en el grupo fue de cinco unidades de glóbulos rojos, nueve de plasma, seis de plaquetas y cuatro unidades de crioprecipitados, muy similar a lo reportado en la literatura y la homogeneidad en las dos cohortes sugiere que el factor VII no disminuye el consumo de hemoderivados en cirugía cardíaca; sin embargo existen autores que muestran una disminución importante de las necesidades de transfusión y estadía en cuidados intensivos principalmente en

estudios donde se administra de forma profiláctica.³⁸ Una reciente publicación da una recomendación clase IIb como técnica de preservación sanguínea, es decir no es irracional utilizarlo pero no ha demostrado beneficios claros cuando se usa como coadyuvante para evitar sangrado; desde el punto de vista terapéutico no existe aun ninguna recomendación clara.¹⁹

Al analizar otras variables estudiadas, encontramos razones para sugerir que el factor VII, si bien no redujo el consumo total de hemoderivados al hacer la comparación entre las cohortes, si disminuyó el consumo de plasma y plaquetas significativamente después de su aplicación, aunque no se comprueba el mismo impacto en las transfusiones de glóbulos rojos y crioprecipitados; además a partir de los datos obtenidos se puede inferir que su aplicación disminuye el sangrado postoperatorio, así, la cuantificación del sangrado y los tiempos de coagulación durante las primeras 24 horas postoperatorias evolucionan mejor en los pacientes a los cuales se les aplicó factor VII, reflejado en un menor sangrado acumulado y rápida corrección de las pruebas de coagulación; además la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con factor VIIr en esta cohorte fue significativamente menor que la mortalidad general, de 0% frente al 35%. A partir de los intervalos de confianza calculados nuestra población se encuentra en los rangos de mortalidad esperada para los pacientes con hemorragia masiva posterior a cirugía cardiaca descrita previamente de 30%;³⁹ sin embargo estudios como el de Clark et al.⁴⁰ indican que la mortalidad a largo plazo en los pacientes que reciben factor VII puede llegar a ser también de hasta el 30% por complicaciones derivadas de eventos tromboembólicos.

Por otro lado, la coagulopatía severa asociada a disfunción cardiaca puede retrasar el cierre esternal y obligar a revisiones continuas. La aplicación de factor VII en este estudio aumenta la oportunidad de cierre esternal primario sin llegar a ser estadísticamente significativa, que a su vez puede reflejarse en disminución de las complicaciones secundarias y probablemente los costos derivados del aumento de estancia hospitalaria; este es un interesante tópico de estudio para futuras investigaciones.

A pesar de la incidencia no significativa de complicaciones postoperatorias en este estudio, permanece como un riesgo latente el uso de factor VII ya que la presencia de eventos tromboembólicos y de insuficiencia renal aguda es frecuente en los pacientes a los que se les aplica el medicamento. Existen reportes en los cuales la frecuencia de complicaciones se duplica cuando se aplica el concentrado de factor VII y se triplica cuando se usan otros agentes hemostáticos asociados.⁴⁰ Llama la atención además en esta cohorte que la incidencia de falla renal postoperatoria para los dos grupos no tiene diferencias significativas y es muy similar a estudios recopilados en un metanálisis recientemente publicado por autores italianos.⁴²

Al ser un cohorte retrospectivo la principal limitación de este estudio es que existen sesgos imposibles de controlar, la recolección de datos con base en un grupo heterogéneo sin criterios diagnósticos estandarizados respecto a sangrado postoperatorio y sin protocolos de aplicación de factor VII establecidos; estos hechos implican que a pesar de tener todos los pacientes de la muestra un diagnóstico de sangrado postoperatorio no se conoce con exactitud la severidad de la misma y las necesidades terapéuticas que cada paciente haya tenido durante la urgencia hemorrágica.

Por otra parte, la aplicación de factor VII condicionada a criterio médico implica que en esta fundación donde existen cinco anestesiólogos cardiovasculares, sean cinco opiniones diferentes sobre su uso.

Conclusiones

El factor VII parece tener utilidad limitada en la disminución del consumo de hemoderivados en el sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca, sin embargo si ayuda a disminuir el sangrado postoperatorio y a mejorar las condiciones postoperatorias tempranas relacionadas con cuantificación de sangrado, corrección de pruebas de coagulación y disminución de la mortalidad intrahospitalaria. También tiene impacto positivo sobre el consumo de plasma y plaquetas después de su aplicación en una hemorragia postoperatoria instaurada.

Las complicaciones postoperatorias de origen tromboembólico y falla renal aguda son un punto álgido a la hora de hablar de factor VII, aunque en este estudio no fueron estadísticamente significativas, su presencia constante en los pacientes que se les aplica el medicamento motivan a diseñar estudios con muestras mayores que permitan evaluar la verdadera significancia de estos hechos.

Futuros estudios son necesarios que estandaricen criterios de selección de pacientes, protocolos de transfusión, métodos de aleatorización y evolución a largo plazo que permitan evaluar el verdadero impacto de la aplicación de factor VII en hemorragia masiva durante cirugía cardíaca.

Referencias

1. Marie E. Steinera, Nigel S. Keyb, Jerrold H. Levy. Activated recombinant factor VII in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(1):89–92
2. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valenciz O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:664–667.
3. Hall TS, Since JC, Spotnitz AJ. Hemorrhage related reexploration following open heart surgery: the impact of pre-operative and post-operative coagulation testing. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:146–153.
4. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Seuden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 1999; 116:1233-1239.
5. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006;34:1608 –16.
6. Hedner U, Erhardtsen E. Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion.* 2002; 42:114–124.
7. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: pilot study. *Transplantation.* 2001;71:402-405
8. Bianchi A, Jackson D, Maitz P, Thanakrishnan G. Treatment of bleeding with recombinant factor VIIa in a patient with extensive burns. *Thromb Haemost.* 2004;91:203-204.

9. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet*. 1999;354:1879
10. Harold R. Roberts, Dougald M. Monroe, Gilbert C. Whit. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*. 2004;104: 3858-3864
11. 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;33:883-890.
12. Oliver Warren, MRCS, Kaushik Mandal, MS, MRCS, Vassilis Hadjianastassiou, Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:707–14
13. George J. Despotis, Michael S. Avidan, Charles W. Hogue. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1821-31.
14. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:1037–1046.
15. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44:1453-1462.
16. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, et al. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: Risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg*. 2003;78:527-534.
17. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: A multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996;82:13–21.

18. Magovern JA, Sakert T, Benckart DH, et al. A model for predicting transfusion after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61(1):27 – 32.
19. Victor A. Ferraris, MD, PhD (Chair), Suellen P. Ferraris, PhD, Siby P. Saha, MD, Eugene A. Hessel II, MD, Constance K. Haan, MD. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:S27–86.
20. Ferguson TB Jr. Aprotinin—Are there lessons learned? *JAMA*. 2007; 297:527–529
21. Fremes SE, Wong BI, Lee E, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. 1994;58:1580–8
22. Oliver WC Jr, Santrach PJ, Danielson GK, Nuttall GA, Schroeder DR, Ereth MH. Desmopressin does not reduce bleeding and transfusion requirements in congenital heart operations. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1923–30.
23. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:36–45.
24. Kimmel SE, Sekeres MA, Berlin JA, et al. Risk factors for clinically important adverse events after protamine administration following cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7): 1916–22.
25. Sharif Al-Ruzzeh, Jose L Navia. The “Off-Label” Role of recombinant Factor VIIa in Surgery: Is the Problem Deficient evidence or Defective Concept?. *J Am Coll Surg*. 2009;209(5):260-263
26. O`Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*. 2006;295:293-8.

27. Oliver Warren, MRCS, Kaushik Mandal, MS, MRCS, Vassilis Hadjianastassiou, MD, Lisa Knowlton, BSc (Hons), Sukhmeet Panesar, BSc. Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:707–14
28. Frumento RJ, O'Malley CM, Bennett-Guerrero E. Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effect of aprotinin dosing regimens. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(2): 479–483.
29. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*. 2003; 361:161–169.
30. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002; 42: 975–979.
31. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005; 45: 254–264
32. Levy JH. Anti-inflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Feb;21(1):89-101
33. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, et al. Multiple organ failure can be predicted as early as 12 h after injury. *J Trauma*. 1998; 45: 291–301
34. Baron JF, Gourdin M, Bertrand M et al. The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg*. 2002; 94: 529–537.
35. G. Despotis, M. Renna, C. Eby. Risks associated with bleeding and transfusion: rationale for the optimal management of bleeding after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24(40): 15-36.

36. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebocontrolled pilot study. *Br J Anaesth* 2005;95:596–602.
37. Ekert H, Brizard C, Evers R, Cochrane A, Henning R. Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: a randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:389–95.
38. 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
39. Keyvan Karkouti, Scott Beattie, Pro: The Role of Recombinant Factor VIIa in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008;22(5):779-782
40. Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC. “Last-ditch” use of recombinant factor VIIa in patients with massive haemorrhage is ineffective. *Vox Sang* 2004;86:120
41. Safe use of recombinant activated factor VIIa for recalcitrant postoperative haemorrhage in cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9:459-462
42. Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery: A Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2009;23(1):34-40