

Factores relacionados con hemorragia mayor durante la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea

Martha A Hernández-González,* Sergio Solorio,* Carlos Luna-Quintero,** Aurelio Araiza-Guerra,** Raúl Cruz-Cervantes,** Sergio Luna-Ramírez,** Blanca Murillo-Ortiz,* Luis Mariano Cruz-Márquez-Rico*

Resumen

Objetivo: Conocer los factores de riesgo asociados a hemorragia abundante en sujetos sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea. **Material y métodos:** Se diseñó un estudio de casos y controles, en pacientes adultos, pareados por edad y género, con indicación de cirugía cardíaca electiva y bajo circulación extracorpórea. Aquéllos con insuficiencia hepática o antecedentes de trastornos de la coagulación fueron excluidos. La comparación entre los grupos se realizó mediante ji-cuadrada, t de Student y regresión logística, con valores de $p < 0.05$. **Resultados:** Los pacientes intervenidos en clase funcional III o IV de la CCS sangraron más ($p = 0.006$), aunque no hubo diferencias cuando se comparó la fracción de expulsión en ambos grupos. De los factores de riesgo se identificó a la obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial como predictores de hemorragia. La cirugía de revascularización de múltiples vasos y tiempos quirúrgicos prolongados se asocia a la complicación ($p < 0.05$). De acuerdo al análisis multivariado, el tiempo de derivación cardiopulmonar, peso, tiempo de pinzamiento aórtico y dosis de heparina son los que mejor discriminan la posibilidad de hemorragia. **Conclusiones:** La hemorragia se observa más en pacientes isquémicos, su presencia se asocia a mayor duración de la cirugía, sobrepeso y a las dosis de heparina utilizadas en el transoperatorio.

Palabras clave: Cirugía cardíaca. Hemorragia. Factores de riesgo.

Key words: Cardiac surgery. Bleeding. Risk factors.

Summary

FACTORS ASSOCIATED TO HEAVY BLEEDING DURING
HEART SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS

Objective: To evaluate the risk factors related to bleeding in patients subjected to cardiac surgery using an extracorporeal circulation pump. **Material and methods:** A study of cases and controls was designed performed in adults, matched by age and gender with indication of elective cardiac surgery using an extracorporeal circulation pump. Those patients with hepatic failure or blood coagulation disorders were excluded. Results were analyzed by Student t test, chi-square, and logistic regression analysis, considering p values significant at < 0.05 . **Results:** The patients with functional class III or IV of the CCS presented more bleeding ($p = 0.006$), although there were no differences when comparing the ejection fraction in both. Obesity, dyslipidemia, and arterial hypertension were identified as risk factors. The coronary artery bypass graft, multivessels bypass surgery, and prolonged surgical times are associated to the complication ($p < 0.05$). According to the discriminant function analysis, the cardiopulmonary derivation time, weight, aortic clamp time, and heparin doses are the factors that better discriminate the possibility of hemorrhage. **Conclusions:** Heavy bleeding is related to ischemic patients, longer cardiac surgery time, overweight, and heparin doses during surgery. (Arch Cardiol Mex 2008; 78: 273-278)

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE 1. IMSS.

** División de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. UMAE 1. Bajío. IMSS.

Correspondencia: Sergio Solorio. Unidad de Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1. Bajío. Instituto Mexicano del Seguro Social. Boulevard Adolfo López Mateos e Insurgentes S/N. Col. Los Paraísos. 37320 León, Gto. Tel. (01-477)7174800 Ext. 31315. Fax (01-477) 1469600. E-mail: sergio.solorio@imss.gob.mx

Recibido: 7 de febrero de 2006

Aceptado: 6 de diciembre de 2007

Introducción

Los procedimientos de cirugía cardiovascular pueden presentar complicaciones importantes entre las que destacan arritmias fatales, choque cardiogénico, infarto del miocardio perioperatorio, tamponade pericárdico, falla ventricular, síndrome de bajo gasto e infecciones.¹

La presencia de hemorragia, mayor a lo esperado, es una complicación que se presenta entre el 5 al 25% de los casos y puede deberse a incremento en el consumo de productos sanguíneos que condicionan defectos en la coagulación.^{2,3} La hemorragia grave en la cirugía de corazón incrementa además de la morbilidad, la mortalidad, costos de la cirugía y prolonga la estancia intrahospitalaria, por lo que es importante conocer los factores asociados a ella, durante la intervención quirúrgica y en el postoperatorio inmediato, de sujetos sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, para identificar a los pacientes de alto riesgo y realizar medidas preventivas.

Material y métodos

El proyecto se realizó en el Servicio de Cirugía Cardiovascular de una Unidad de Tercer Nivel de Atención, en el período comprendido de enero del 2005 a diciembre del mismo año.

Se diseñó un estudio de casos y controles, que incluyó pacientes adultos (mayores de 18 años), con indicación de cirugía cardíaca electiva y bajo circulación extracorpórea, que hayan aceptado participar en el estudio. Aquellos con insuficiencia hepática conocida o con antecedentes de trastornos de la coagulación, fueron excluidos. Se eliminaron a aquellos sujetos en quienes se les realizaron cirugías combinadas. Se analizaron los siguientes factores, edad, género, diabetes, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, dislipidemia, fracción de expulsión, clase funcional, duración de la cirugía, dosis de heparina administrada.

Se definió como hemorragia permisible a la cantidad de sangre que puede perder el paciente sin comprometer su homeostasis, y que equivale a menos del 20% de su volumen sanguíneo circulante.^{4,5}

De acuerdo con esto, el caso se consideró cuando la cuantificación de la hemorragia total fuera superior a la hemorragia permisible ($n = 34$) y control ($n = 78$) cuando la cuantificación de la hemorragia total durante la cirugía fuera igual o

menor a la hemorragia permisible. Se incluyeron con fines de análisis dos controles por cada caso, pareados por edad y género.

El tamaño de la muestra, calculado en 112 sujetos (34 casos, 78 controles), considerando una delta clínicamente relevante del 21% para el evento en cuestión, un poder de la prueba de 80% y valor alfa de 0.05.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se presentan como promedios y desviación estándar cuando obedecen una distribución normal; las cualitativas y las ordinales como proporciones.

Se realizó análisis exploratorio para ver la homogeneidad en ambos, los grupos de edad y género.

La comparación entre los grupos fue con χ^2 para las variables dicotómicas y t de Student para cuantitativas continuas que tuvieron una distribución normal.

Se calculó coeficiente de correlación de Pearson para comparar el tiempo de derivación cardiopulmonar y la cantidad de hemorragia.

El análisis multivariado fue mediante regresión logística paso a paso.

Se consideraron significativos valores de p menores del 5%.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.11.0 y MedCalc v. 9.2.3.

Poder de la prueba

Dado que el tamaño de la muestra es pequeño, calculamos el poder de la prueba, considerando el promedio y desviación estándar de la cantidad de hemorragia total en mililitros de cada grupo, una delta clínicamente relevante del 21% y valor alfa de 0.05, resultando en 90%, para evitar el error tipo II.

Resultados

Características demográficas y clínicas. Por el tipo de diseño, es de esperarse que no se encontraran diferencias significativas en variables como la edad y el género, sin embargo los pacientes que presentaron hemorragia tuvieron mayor índice de masa corporal (IMC) que el grupo control (*Tabla I*).

Desde el punto de vista clínico, aquellos pacientes que fueron intervenidos en clase funcional III o IV de la New York Heart Association, sangraron más que los de CF I o II ($p = 0.006$), aunque no hubo diferencias estadísticas signifi-

Tabla I. Características demográficas.

Variable	Con sangrado mayor (n = 34)	Sin sangrado (n = 78)	Valor de p
Sexo			
Hombres	23	48	
Mujeres	11	30	0.310
Edad (años)	57.12 ± 3.47	52.33 ± 12.99	0.087
Peso (kg)	73.70 ± 12.90	57.13 ± 67.29	0.007*
Talla (m)	163.26 ± 9.31	164.22 ± 8.97	0.610
IMC (m ² sc)	27.14 ± 3.99	25.09 ± 3.66	0.010*

* t de Student para muestras independientes. Las variables cuantitativas se representan como promedio y desviación estándar.

Tabla II. Presencia de factores de riesgo coronario mayor.

Factores de riesgo coronario mayor	Con sangrado mayor (n = 34)	Sin sangrado mayor (n = 78)	Valor de p
Dislipidemia	23	2	0.003*
Hipertensión	39	24	0.045*
Diabetes	24	13	0.319
Tabaquismo	20	12	0.231
Obesidad	46	13	0.025*

* Análisis con ji-cuadrada.

Tabla III. Asociación con el tipo de cirugía.

Tipo de cirugía (n)	Con sangrado mayor (n = 34)	Sin sangrado mayor (n = 78)	Valor de p
Isquémico (57)	23	34	0.001*
Valvular (44)	10	34	
Congénito (8)	2	6	
Otros (6)	2	4	

* La diferencia significativa es para la cirugía de revascularización (ji-cuadrada).

cativas cuando se comparó la fracción de expulsión por ecocardiograma en ambos grupos (FE grupo con hemorragia 59.29 ± 16.46 vs FE control 61.07 ± 11.49 ; $p = 0.517$).

La hemorragia total del grupo control fue de 643.30 ± 278.82 mL, contra $1,103.15 \pm 509.02$ mL del grupo con hemorragia mayor ($p = 0.001$).

Asociación con factores de riesgo coronario mayor. En el análisis univariado, la presencia de dislipidemia, hipertensión y obesidad (los tres junto con las alteraciones del metabolismo de la glucosa, componentes del síndrome metabólico), fueron predictores de hemorragia (*Tabla II*), pero cuando se analizó de acuerdo al número de factores de riesgo presentes no encontramos ninguna diferencia en la probabili-

dad de hemorragia y la presencia de uno o más factores de riesgo coronario ($p = 0.641$), lo que nos lleva a pensar que influye más el tipo de factor de riesgo coronario mayor presente en cada individuo, que el número de ellos.

Tipo de cirugía y probabilidad de hemorragia. Se consideraron 4 tipos de intervenciones quirúrgicas con fines de análisis: a) isquémico, cuando se hacía revascularización coronaria; b) valvular, cuando se colocaba al menos una prótesis mecánica; c) congénito, cuando se corregían defectos intra o extracardíacos y d) otros: cuando se trataba de algún otro tipo de intervención quirúrgica.

De acuerdo a esto, los pacientes que son sometidos a algún procedimiento de revascularización, sangran más que los intervenidos de otras patologías (*Tabla III*). Además, si se analiza por la cantidad de puentes colocados, la revascularización de múltiples vasos (3 puentes o más) se consideró como un predictor de hemorragia durante y después de la intervención quirúrgica, $p = 0.023$.

No hubo diferencia en cambio si se colocaba una, dos o tres prótesis en el grupo valvular ($p = 0.50$), o si se trataba de cardiopatía congénita cianógena o acianógena para el grupo de congénitos ($p = .062$).

Dos pacientes en quienes se les hizo resección de mixoma auricular izquierdo, se consideraron en el grupo de otros, ambos presentaron hemorragia mayor, sin embargo no encontramos diferencias estadísticas significativas posiblemente por el tamaño de la muestra.

Tiempos quirúrgicos. Tanto el tiempo de derivación cardiopulmonar como el de pinzamiento aórtico prolongados, se identificaron como predictores de incrementar la posibilidad de hemorragia durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato (*Tabla IV*).

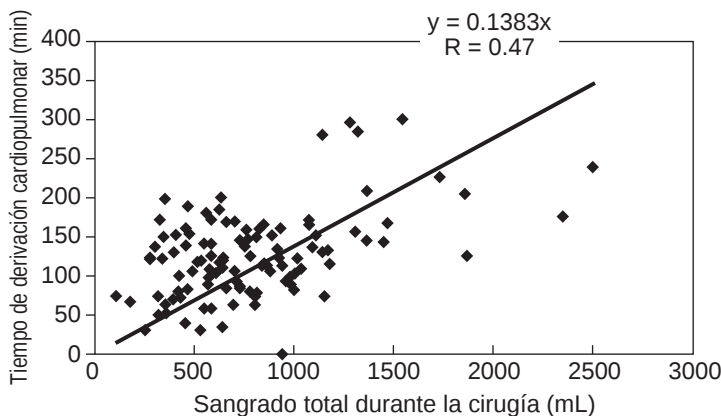
Se observó una relación directa entre el tiempo de perfusión y la cantidad de hemorragia, con una r de 0.47 ($p < 0.0001$, IC 95% 0.3177 a 0.6095) (*Fig. 1*).

Otras variables analizadas. Del grupo con hemorragia mayor, 10 pacientes estaban bajo tratamiento con acenocumarina o warfarina previo a la intervención, 11 clopidogrel más aspirina, 10 aspirina, y 3 sin anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Del grupo control, 32 ingerían acenocumarina o warfarina, 14 clopidogrel más aspirina, 10 aspirina, 10 pacientes con clopidogrel, 12 más sin antecedentes de ingerir antiagre-

Tabla IV. Tiempos quirúrgicos.

Variable	Con sangrado mayor (n = 34)	Sin sangrado mayor (n = 78)	Valor de p
Tiempo de derivación cardiopulmonar (min)	150.94 ± 71.04	114.37 ± 41.57	0.008*
Pinzamiento aórtico (min)	99 ± 59.43	77.16 ± 32.95	0.015*

* t de Student. Los resultados se muestran como promedio y desviación estándar.

**Fig. 1.** Coeficiente de correlación entre el tiempo de derivación cardiopulmonar (min) y el sangrado total durante la cirugía (mL).

gantes plaquetarios o anticoagulantes. No hubo diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.75$). En todos ellos, se suspendió el tratamiento una semana previa a la intervención y en caso necesario se administró heparina subcutánea.

Se analizó también si el tiempo de coagulación activado (ACT) basal, transoperatorio o el ACT final, pudieran influir en el resultado, sin embargo no se encontró diferencia significativa con ninguna de estas mediciones en ambos grupos (113.9 ± 16.9 , 481.1 ± 185.4 , 134.8 ± 152.8 vs 112.6 ± 15.8 , 457.3 ± 195.0 , 107.6 ± 21.9 respectivamente $p > 0.05$), lo que sugiere que la hemorragia no se debe a un problema de coagulopatía.

Nosotros demostramos que a mayor dosis de heparina utilizada, mayor la probabilidad de hemorragia ($p = 0.019$).

Sólo hubo necesidad de reintervenir a un paciente que pertenecía al grupo de estudio, 24 h después de la primera cirugía por hemorragia en capa. La evolución postquirúrgica fue satisfactoria. Ningún paciente del grupo control ameritó reintervenirse ($p = 0.45$).

Recibieron aprotinina transoperatoria como tratamiento profiláctico, en 68 pacientes del grupo control y en 30 del grupo con hemorragia mayor, sin que hubiera diferencias entre ambos ($p = 0.54$).

Análisis multivariado. El modelo del análisis de regresión logística arrojó que las variables que mejor predicen la presencia de hemorragia mayor durante la cirugía son en orden de importancia: a) clase funcional (OR 2.53, IC 95% 1.13 a 5.62), b) tiempo de derivación cardiopulmonar (OR 1.01, IC 95% 1.04 a 1.02), c) dosis de heparina utilizada (OR 0.99, IC 95% 0.99 a 1.0).

Discusión

Desde el advenimiento de la cirugía cardíaca, la hemorragia es una de las principales complicaciones que incide en el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

En la literatura se han reportado frecuencias de sangrado en estos pacientes entre 5 y 21% que pudiera estar relacionado con el hecho de que se incluyeron pacientes isquémicos² que estaban ingiriendo ácido acetilsalicílico, muchos de ellos la tomaron hasta el momento de la cirugía, algunos otros ingerían clopidogrel que se ha reportado incrementa el riesgo de sangrado.⁶ En nuestro análisis, incluimos además, pacientes con patología valvular de los cuales los que tenían patología valvular mitral estaban tomando anticoagulantes orales.

Al igual que en otros estudios no observamos asociación a la edad y al género, sin embargo se observó una relación directa con la masa corporal, observamos que los pacientes con sangrado tenían mayor IMC que el grupo sin sangrado (27.14 ± 3.99 vs 25.09 ± 3.66), lo cual nos indica que los pacientes del grupo de sangrado tenía mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad. Esto se relaciona con el hecho de que los factores de riesgo coronario más frecuentes en el grupo con sangrado fueran la dislipidemia y la hipertensión, factores que se han relacionado con la presencia de obesidad y que forman parte del síndrome metabólico, el cual por sí mismo se ha asociado con la presencia de enfermedades cardiovasculares, específicamente cardiopatía isquémica, debida a aterosclerosis coronaria, como consecuencia de disfunción endotelial y probablemente proceso inflamatorio crónico de baja intensidad.^{7,8} Cuando se analizaron los datos con respecto a la presencia de factores de riesgo coronario, así como la cantidad de ellos que estaba presente, no hubo diferencias entre los grupos, lo cual nos

habla que el sangrado probablemente está relacionado directamente con la presencia de los factores que integran el síndrome metabólico, y no con el número de factores de riesgo coronario, es decir que la relación es específica, pues de otra manera no importaría qué factor está presente, cosa que no ocurrió en este estudio. Lo mismo pasó cuando analizamos los datos con respecto a la presencia de al menos un factor de riesgo, pero como en este análisis no se discrimina cuál es el factor que está presente, no se obtuvo una significancia estadística.

Aunque nosotros esperábamos una mayor frecuencia de sangrado en los pacientes con patología valvular observamos que hubo mayor sangrado en el grupo de isquémicos 37%, comparado 24.3% valvulares, 25% congénitos ($p < 0.001$) esto se debe tal vez al empleo de ácido acetilsalicílico y clopidogrel en muchos pacientes sometidos a revascularización coronaria como parte del tratamiento de estabilización de los síndromes coronarios agudos.⁹

La reintervención cardíaca, cirugías complejas que involucran la colocación de más de una prótesis valvular y reparación del arco aórtico son factores que producen mayor probabilidad de sangrado; procedimientos que por sí mismos tienen tiempos quirúrgicos prolongados. Por lo que analizamos los datos desde el punto de vista de complejidad de la cirugía, para ello revisamos por separado a los valvulares de los isquémicos.^{3, 10, 11} De los pacientes valvulares al analizar de acuerdo al número de prótesis colocadas no se observó diferencia significativa, mientras que en el grupo de revascularizados la complicación se observó más frecuente cuando la cirugía se efectuó en múltiples vasos < 0.05 .

Esto se relaciona con el tiempo quirúrgico, – medido por el tiempo de derivación cardiopulmonar y el tiempo de pinzamiento aórtico que se observó también mayor en el grupo de hemorragia– y con necesidad de mayor dosis de heparina.

Otra variable analizada fue la clase funcional y como es de esperarse a mayor deterioro de la clase funcional, mayor frecuencia de hemorragia, esto se debe a que estos pacientes con frecuencia entran a la cirugía en condiciones de urgencia, aunque no se observaron diferencias en la fracción de expulsión ya que ésta la encontramos conservada en más del 80% de los pacientes. Se ha visto en estudios de cohortes que la cirugía de urgencia y el daño

ventricular son factores que se asocian a mayor morbilidad y mortalidad en cirugía cardiovascular.¹² Muchos de ellos son pacientes con síndromes coronarios agudos que reciben ASA y clopidogrel, y no es posible suspenderlos antes de la cirugía ya que la disfunción endotelial está presente y es de suma importancia inhibir la activación y agregación plaquetarias para disminuir la mortalidad preoperatorio, aunque implique mayor probabilidad de sangrado perioperatorio.

Los factores que se han asociado a mayor riesgo de hemorragia son: edad, cirugía no electiva, superficie corporal pequeña, cirugía combinada (cirugía intracardíaca y de revascularización), número de puentes colocados, cirugía de reintervención, uso de antiagregantes plaquetarios.¹³ Nosotros realizamos regresión logística para establecer las variables asociadas a hemorragia y aunque originalmente el programa arrojó: tiempo de derivación cardiopulmonar, peso, tiempo de pinzamiento aórtico, y dosis de heparina como variables predictoras; podemos finalmente sintetizarlas en: Tiempo quirúrgico, sobrepeso y dosis de heparina. La heparina utilizada en la cirugía de revascularización es indispensable para evitar que se desencadene la cascada de coagulación por la bomba de circulación extracorpórea,¹⁴ sin embargo cuando la dosis es excedida o la protamina no contrarresta de manera adecuada los efectos, se incrementa el riesgo de la complicación.^{15, 16}

Limitaciones del estudio. El hecho de que se incluyeran pacientes de diferentes patologías cardiovasculares, hace que estén mezclados diferentes eventos fisiopatológicos en las causas de hemorragia. En la cardiopatía isquémica, el evento principal es la disfunción endotelial y la predisposición a la formación de trombos *in situ*, que obliga al empleo de antiagregantes plaquetarios preoperatoriamente, mientras que en la patología valvular, lo que predomina son las modificaciones de flujo laminar a flujo turbulento, con tendencia a formar trombos intracavitarios, por lo que se debe proteger a los pacientes con anticoagulantes orales, que se pueden cambiar en el preoperatorio inmediato a heparina, con mejor control de la hemorragia.

Es necesario hacer en el futuro estudios con mayor selectividad de pacientes para disminuir esta heterogeneidad de mecanismos involucrados y tener un mejor control de las variables.

Conclusiones

De acuerdo a nuestro estudio podemos concluir que, la hemorragia se observa más en pacientes isquémicos, y que su presencia se asocia a mayor duración de la cirugía, sobre-

peso y a las dosis de heparina utilizadas en el transoperatorio.

Además nuestros resultados sugieren que el síndrome metabólico puede estar involucrado en la presentación de sangrado postquirúrgico.

Referencias

1. HILLEGASS W, BROTT B, CHAPMAN G, PHILLIPS H, STACK R, TCHENG J, ET AL: *Relationship between activated clotting time during percutaneous intervention and subsequent bleeding complications*. Am Heart J 2002; 144: 501-507.
2. PLEYM H, STENSETH R, WAHBA A, BJELLA L, TROMSDAL A, KAREVOLD A, ET AL: *Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery*. Anesth Analg 2004; 98: 578-584.
3. SIRLAK M, ERYILMAZ S, YAZICIOGLU L, KIZILTEPE U, EYILETEN Z, DURDU MS, ET AL: *Comparative study of microfibrillar collagen hemostat (Colgel) and oxidized cellulose (Surgicel) in high transfusion-risk cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 666-670.
4. SILBERSTEIN L, KRUSKALL M, STHLING L, JOHNSTON M, RUTMAN R: *Strategies for the review of transfusion practices*. JAMA 1989; 262: 1993-1997.
5. PEARL T: *Effectiveness of transfusion audits and practice guidelines*. Arch Pathol Med 1994; 118: 435-437.
6. POTHULA S, SANCHALA VT, NAGAPPALA B, INCHIOSA MA JR: *The effect of preoperative antiplatelet/anticoagulant prophylaxis on postoperative blood loss in cardiac surgery*. Anesth Analg 2004; 98: 4-10.
7. KURKI TS, KATAJA MJ, REICH DL: *Validation of a preoperative risk index as a predictor of perioperative morbidity and hospital costs in coronary artery bypass graft surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002; 16: 401-404.
8. CREMER J, MARTIN M, REDL H, BAHRAMI S, ABRAHAM C, GRAETER T, ET AL: *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1714-1720.
9. LINCOFF AM, LENARZ LA, DESPOSTIS GJ, SMITH PK, BOOTH JE, RAYMOND RE, ET AL: *Abxici-mab and bleeding during coronary surgery: results from EPILOG and EPISTENT trials*. Ann Thorac Surg 2000; 70: 516-526.
10. KARSKI JM, TEASDALE SJ, NORMAN P, CARROLL J, VANKESSSEL K, WONG P, ET AL: *Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid. Double-blind, randomized clinical trial*. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 835-842.
11. HEWITT CH, MARRA S, KANN B, TRAN H, PUC M, CHRZANOWSKI F JR, ET AL: *BioGlue surgical adhesive for thoracic aortic repair during coagulopathy: efficacy and histopathology*. Ann Thorac Surg 2001; 71: 1609-1612.
12. HASSANTASH SA, MIRPOOR K, AFRAKHTEH M: *Cardiac surgery in an Iranian teaching hospital: outcome and risk factors*. Asian Cardiovascular Thorac Ann 2004; 12: 312-315.
13. WHITLOCK R, CROWTHER MA, NG HJ: *Bleeding in cardiac surgery: Its prevention and treatment- an evidence-based review*. Crit Care Clin 2005; 21: 589-610.
14. ST. ANDRÉ AC, DELROSSI A: *Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery*. Crit Care Med 2005; 33: 2082-2093.
15. PANOS A, ORRIT X, CHEVALLEY C, KALANGOS A: *Dramatic post-cardiotomy outcome, due to severe anaphylactic reaction to protamine*. Eur J Cardiothorac Surg 2003; 24: 325-327.
16. MOREL DR, ZAPOL WM, THOMAS SJ, KITAIN EM, ROBINSON ER, MOSS J, ET AL: *C5a and thromboxane generation associated with pulmonary vaso- and broncho-constriction during protamine reversal of heparin*. Anesthesiology 1987; 66: 597-604.