



Evaluación del riesgo hemorrágico en cirugía cardíaca

Eduardo Chuquiure-Valenzuela*

* Cardiólogo adscrito a la Terapia Intensiva Postquirúrgica del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».
echuquiurev@yahoo.com

Los enfermos que son sometidos a cirugía cardíaca habitualmente presentan algún grado de sangrado relacionado al procedimiento, aproximadamente del 10 al 25%⁽¹⁻³⁾. Existe un estado hemorrágico inesperado que está asociado con complicaciones que elevan la morbilidad, es por ello que el objetivo principal en la evaluación preoperatoria estará encaminado a una detallada identificación de los diversos factores de riesgo hemorrágico para reducir y ponderar (dado el caso, controlar) de manera sistematizada dicha fatal condición médica, dado que el sangrado puede ser corregido médica mente entre el 50 al 67% de los casos⁽⁴⁻⁶⁾.

Tradicionalmente se ha definido al sangrado excesivo postquirúrgico de acuerdo a diversos criterios que incluyen tanto la magnitud del volumen de sangrado, cuantificado en horas o por su acúmulo en un lapso de tiempo, así como la cantidad de productos sanguíneos transfundidos (Cuadro I). Esta anomalía acontece entre el 3 al 14% de los casos^(7,8).

Es reconocido que el grupo de pacientes con sangrado requiere a menudo de toracotomía exploratoria, y el sangrado y la reexploración quirúrgica son factores predictores independientes de un resultado adverso⁽⁹⁻¹¹⁾. Por otro lado, es reconocido que la administración generosa de productos sanguíneos está asociada a resultados adversos como la inducción de estado hipercoagulable, daño pulmonar agudo, infecciones, entre otros^(11,12).

El objetivo de la siguiente revisión es señalar y evaluar los principales factores asociados al riesgo hemorrágico en la cirugía cardíaca.

FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIO

En la evaluación del riesgo hemorrágico en el período prequirúrgico un minucioso interrogatorio durante la historia clínica deberá estar orientado a detectar al grupo de pa-

Cuadro I. Criterios para diagnóstico de sangrado excesivo y crítico asociado a cirugía cardíaca.

Sangrado excesivo	Sangrado crítico*
Mayor de 1,000 mL por procedimiento	Drenajes 500 mL/ en la primera hora por tubos retrosternales
5 unidades de PG** en 24 horas	Drenajes mayores de 400 mL en dos horas
10 PG posterior al procedimiento	Drenajes mayores de 300 mL en tres horas
Drenajes mayores de 100 mL/hora por tubos retrosternales	Drenajes 200 mL por hora en seis horas

* Sangrado que requiere reexploración quirúrgica de manera inmediata.

** PG: Paquetes globulares.

cientes con una tendencia a mayor sangrado como el grupo con: Área superficie corporal reducida, edad avanzada, hepatopatía y coagulopatía conocida, cirugía de urgencia etc. (Cuadro II). Es necesario detallar todos los fármacos administrados al enfermo en las últimas dos semanas, reconociendo su potencial efecto hemorragíparo. En el caso de que el paciente esté bajo un régimen de drogas experimentales o en algún proyecto de investigación, además de la juiciosa suspensión de la administración del fármaco, es obligatorio el conocimiento de la interrelación con el tratamiento médico establecido, así como los efectos sobre el sistema fibrinolítico, cascada de coagulación, sistema plaquetario, entre otros. Por lo que es justificado el romper el ciego del experimento. De esta forma los factores de riesgo preoperatorio pueden ser divididos en dos grandes categorías: la relacionada con los *estados clínicos patológicos* y la inducida por *fármacos*.

Cuadro II. Factores que han demostrado aumento de la comorbilidad relacionada al riesgo hemorrágico en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca

Edad avanzada mayor de 75 años
Cirugía de urgencia
Área de superficie corporal reducida
Tiempo de circulación extracorpórea prolongado (mayor de 150 minutos)
Cirugía intracardíaca combinada con cirugía de revascularización coronaria
Número mayor de hemoductos (cinco)
Necesidad de recirugía
Administración de agentes antitrombínicos, antiagregantes o fibrinolíticos en el preoperatorio
Estados hemorragíparos conocidos

Cuadro III. Condiciones médicas que pueden contribuir a sangrado en cirugía cardíaca.

Entidad médica	Patofisiología
IRC* y Uremia	Disfunción plaquetaria
Enfermedad hepática	Deficiencia de los factores de coagulación falla en los factores profibrinolíticos
Mal absorción	Deficiencia de los factores de coagulación que dependan de Vitamina K
LEG **	Trombocitopenia Disfunción plaquetaria secundaria a anticuerpos lúpicos
Amiloidosis	Deficiencia protombina secundaria a inhibidor «lupus-like» Fragilidad capilar secundaria a infiltración amiloidea
Neoplasias	Deficiencia secundaria del Factor X Disfunción plaquetaria secundaria a quimioterapia o infiltración en MO*** Coagulación intravascular diseminada

* IRC: Insuficiencia renal crónica

** LEG: Lupus eritematoso generalizado

*** MO: Médula ósea

ESTADOS PATOLÓGICOS RELACIONADOS

COAGULOPATÍAS ADQUIRIDAS

Existe una variedad de estados mórbidos interrelacionados con sangrado que son detallados en el cuadro III. Un especial cuidado en los enfermos con estenosis aórtica y en algunas cardiopatías congénitas, a quienes se ha observado un mayor riesgo de hemorragias de tubo digestivo, debido a que existe una particular deficiencia adquirida de multímeros de peso molecular elevado del factor de von Willebrand^(13,14), misma anomalía que cede cuando es corregida la obstrucción aórtica⁽¹⁵⁾.

DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA COAGULACIÓN

Todos los enfermos con algún defecto hereditario conocido de la coagulación (vg. enfermedad de von Willebrand, hemofilia) tienen un elevado riesgo de sangrado. Individualizando la magnitud de la anomalía hemorrágica, como del riesgo beneficio de la cirugía cardíaca, orientará en el consejo médico social como en el plan terapéutico ante el elevado riesgo quirúrgico.

AGENTES FARMACOLÓGICOS

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

El medicamento mayormente utilizado en enfermos con síndromes isquémicos coronarios es la aspirina (ASA), este antiagregante plaquetario se une de manera irreversible al receptor plaquetario mediado por la vía del ácido araquidónico, es por lo que está recomendado la suspensión de dicho fármaco por el tiempo de la vida media plaquetaria (siete días).

Es confuso el impacto de este fármaco sobre el riesgo de sangrado, aunque se ha demostrado que con el uso de este medicamento el tiempo de sangría está aumentado, existen reportes que sugieren que este efecto no refleja un aumento significativo en la hemorragia grave^(16,17).

En cambio, cuando el ASA está en combinación con clopidogrel en el período previo a la cirugía el riesgo de sangrado aumenta hasta siete veces⁽¹⁸⁾; de ser posible, es deseable la suspensión de esta combinación una semana previa al momento quirúrgico. Dado el caso de que el enfermo deba ser sometido bajo el efecto antiplaquetario, es deseable que, junto con sus familiares tenga absoluto conocimiento de la comorbilidad, para lograr un generoso apoyo de donadores sanguíneos.

Los agentes inhibidores de la glucoproteína plaquetaria GPIIb-IIIa, que son generalmente administrados de manera endovenosa, como el abciximab, epifibatide y tirofiban, tienen una potente acción bloqueadora de la agregabilidad plaquetaria. Su administración deberá ser cuidadosa dado que es frecuente la hemorragia asociada a su uso durante el período preoperatorio. Estos fármacos son mayormente utilizados en el grupo de pacientes que son sometidos a procedimientos de intervención coronaria de alto riesgo, frecuentemente asociado a cirugía cardíaca urgente o inesperada

(vg. Choque cardiogénico, derrame pericárdico hemorrágico etc.). No existe un tratamiento idóneo para retirar la acción antiplaquetaria, aunque la recomendación de los fabricantes es que existe seguridad posterior a la suspensión de entre 8 a 12 horas de dichos fármacos, idealmente deberá retrasarse la cirugía hasta que el efecto haya pasado, preferentemente una semana^(19,20). En los dramáticos casos que deben ir a cirugía bajo su efecto recomendamos un suficiente apertrechamiento de aféresis de plaquetas ante el riesgo inminente de hemorragia. Es reconocido que la transfusión de plaquetas puede invertir los efectos del abciximab, más no del epifibatide y tirofiban⁽²¹⁾. En el momento actual la experiencia del uso de agentes bloqueadores de la glucoproteína GPIIbIIIa con administración por vía oral, es en estudios experimentales fase III. No existe experiencia relacionada a cirugía cardíaca.

AGENTES ANTITROMBÍNICOS

WARFARÍNICOS

La fibrilación auricular, el implante de válvulas mecánicas intracardíacas, entre otras, son indicaciones precisas de anticoagulación oral. Los fármacos warfarínicos bloquean los factores de la coagulación «vitamina K dependientes» por lo que alarga los niveles del tiempo de protrombina; dicho nivel de «anticoagulación» es verificado con las cifras de INR. En las cirugías programadas, es recomendable que los enfermos sean hospitalizados de tres a cinco días previos, con el fin del retiro de dicho fármaco, el cual es reemplazado por infusión endovenosa de heparina. En los pacientes con sospecha de efecto residual, deben ser tratados con administración de vitamina K o con administración de plasma fresco congelado, hasta que el INR sea menor de 1.5. Este grupo de enfermos deberá ser investigado minuciosamente para descartar enfermedades referidas en el cuadro III. Un efecto procoagulante puede acontecer durante la reversión de la anticoagulación, por lo que una estrecha vigilancia médica evitará comorbilidades⁽²²⁾.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen un novedoso como efectivo bloqueo del factor Xa de la cascada de la coagulación; dada su seguridad, los enfermos con síndrome isquémico coronario agudo pueden recibir estos fármacos, pero los efectos de dichos fármacos pueden persistir, en especial en los enfermos con deterioro de la función renal. En el período preoperatorio es reportado un aumento de la mortalidad por sangrado cuando existe permuta entre la heparina regular con las de bajo peso molecular. Característicamente, las HBPM no prologan el tiempo de

protrombina ni el tiempo parcial de tromboplastina, por lo que para poder cuantificar su seguridad es necesario determinar los niveles de factor Xa en sangre, lo cual no es práctico en la vida diaria hospitalaria. Si se sospecha actividad residual, aplicamos sulfato de protamina, que revierte del 60 al 70% del efecto anti Xa^(22,23).

OTROS AGENTES ANTITROMBÍNICOS

La hirudina y su análogo sintético bivalirudina son potentes inhibidores directos de la trombina; en los estudios clínicos iniciales hubo necesidad de suspender por aumento del sangrado, posteriormente con dosis ajustada han demostrado seguridad y eficacia, tiene vida media corta, aunque no existe experiencia clínica relacionada con cirugía cardíaca, puede existir el riesgo de circulación sanguínea hasta seis días posterior al retiro de la administración de dichos fármacos; un especial cuidado deberán tener los enfermos con estos medicamentos, debido al elevado riesgo quirúrgico. Argatroban, danaparoid, fondoparirnx, idraparinux son inhibidores de la trombina que se encuentran en fase experimental en el grupo de enfermos con síndrome isquémico coronario agudo. En el momento actual no existe una evidencia sólida relacionada con cirugía cardíaca. Obviamente, en estos nuevos agentes el común denominador es la potente acción antitrombínica, con la evidente consecuencia de mayor riesgo hemorrágico asociado a cirugía cardíaca. La lógica clínica indica que un tiempo juicioso en el retiro de la administración, así como la evaluación del estado hemostático, determinarán la reducción del riesgo hemorrágico.

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

Los agentes fibrinolíticos son utilizados en el período de las primeras horas del infarto agudo del miocardio, la estreptoquinasa, reteplase y en los casos de angioplastía facilitada (uso concomitante de heparina o HBPM más ASA más clopidogrel más fibrinolíticos). Es conocida su acción moduladora sobre la cascada de coagulación, aunque dicha inducción es mayormente efectiva durante la administración del fármaco, originada por su corta vida media, es recomendado la espera de un período de hasta por 24 horas dado que la estreptoquinasa puede recircular. De cualquier forma, el banco de sangre deberá estar atento, ante el conocido riesgo de sangrado.

FACTORES DE RIESGO INTRA Y POSTQUIRÚRGICO

La experiencia en la gran mayoría de centros quirúrgicos cardíacos señala que existe un mayor riesgo de sangrado como de comorbilidades en el grupo de pacientes sometidos a ciru-

gía cardíaca en comparación a los enfermos con cirugía programada. De ser posible considerar una ordenada planeación del grupo médico multidisciplinario (anestesiólogos, cirujanos, terapistas, banco de sangre, enfermería, perfusionistas).

El origen del sangrado postquirúrgico está dividido en dos grandes grupos: el *quirúrgico* (mala técnica en la anastomosis, vasos sangrantes no detectados o relacionada a una falla en la sutura) y el *médico* (causado generalmente por coagulopatía).

EFFECTOS DE LA BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

En una gran mayoría de las intervenciones quirúrgicas cardíacas es utilizada la bomba de circulación extracorpórea (BCE) aunado al uso de hipotermia; la intervención de estas variables producirán dramáticos cambios que serán observados con un aumento del riesgo de sangrado en el período tras y postquirúrgico, esta modulación es observada en:

PLAQUETAS

La BCE reduce las plaquetas tanto cualitativa como cuantitativamente, la disminución media en la cuenta plaquetaria es cercana al 50%, así como en los primeros minutos de BCE el tiempo de sangría aumenta de manera independiente al número plaquetario⁽²³⁻²⁷⁾.

En el cuadro IV son descritas las modificaciones comúnmente observadas en la función plaquetaria en los pacientes que son sometidos a BCE.

FACTORES DE COAGULACIÓN

Con el inicio de la BCE existe una franca caída de los factores de coagulación II, V, VII, IX, X, XIII, en parte debido al fenómeno de hemodilución inevitable^(25,28,29). Existe reducción en los niveles del factor de von Willebrand no relacionada a la disgregación volumétrica.

TROMBINA Y FIBRINOLISIS

Existe un estado de fibrinolisis avanzada inmediatamente posterior a la BCE, el cual es probablemente realizado por el activador tisular de plasminógeno, como resultado de la activación por el daño endotelial^(30,31). Dicha anomalía en el acoplador de la actividad difusa de la coagulación conduce a la generación de altos niveles de marcadores de actividad fibrinolítica (dímero D). Evidentemente, niveles elevados de productos de fibrinolisis, derivados del daño endotelial como de fuentes extravasculares, pueden comprometer la hemostasis; este proceso se ve empeorado con una duración prolongada de la BCE^(32,33).

Cuadro IV. Factores que comúnmente pueden causar cambios en la función plaquetaria en los enfermos sometidos a circulación extracorpórea.

- Reducción de la función plaquetaria por hipotermia
- Activación plaquetaria seguida de un periodo refractario
- Modificación funcional de los componentes de la membrana plaquetaria
- Efecto deletéreo independiente de la heparina sobre el número plaquetario
- Inhibidores circulantes de la adhesión plaquetaria

REBOTE DE HEPARINA

La heparina es administrada a grandes dosis antes y durante la BCE, con el efecto de prevenir la trombosis resultante de la exposición de tejido sanguíneo al circuito de tubos y drenajes de la circulación extracorpórea. Al finalizar el acto quirúrgico, en el momento de hemostasis es administrado sulfato de protamina, con el fin de neutralizar la heparina restante. El equipo multidisciplinario quirúrgico debe estandarizar la administración de protamina. El fenómeno de rebote de la heparina acontece debido a que el período efectivo de la protamina es menor que la heparina, o cuando la reversión fue incompleta. Este fenómeno es causa reconocida de sangrado⁽³⁴⁾, para lo cual necesitará invariablemente dosis adicional de protamina, los efectos secundarios potenciales observados con la administración de protamina son hipotensión, reacción anafiláctica, constricción arterial pulmonar y riesgo de trombosis paradójica⁽³⁵⁾. El fenómeno de rebote de la heparina puede observarse hasta en las primeras 48 horas del postquirúrgico inmediato.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE HEMORRAGIA

Invariablemente una cuidadosa y detallada identificación de los factores clínicos, farmacológicos, hereditarios relacionados con un aumento del riesgo hemorrágico deberán ser determinados al momento del ingreso hospitalario en todo paciente que potencialmente es candidato a someterse a cirugía cardíaca; cuando dicho riesgo sobrepasa el mínimo, la interacción con el banco de sangre y el laboratorio de hematología con el equipo quirúrgico y de terapia postquirúrgica, es inminente.

Los exámenes de laboratorio básico corroboran el grado del daño al tejido u órgano acorde con la orientación de la patología clínica, un nivel de hemoglobina y hematocrito determinará la presencia de síndrome anémico.

Con el conocimiento del efecto de la BCE es necesaria una cuenta plaquetaria. A pesar de un número adecuado de plaquetas existe una disfunción que está asociada con he-

hemorragia temprana postquirúrgica; en estos casos es necesario evaluar la función de adherencia, agregación como actividad plaquetaria, que puede ser determinada por un estudio de tromboelastografía.

Una determinación intraoperatoria del tiempo activado de protrombina y del tiempo de protrombina no son útiles durante la cirugía, debido a los altos niveles de heparina. Estos niveles deben normalizarse en un plazo no mayor de 12 horas posteriores a la BCE.

MANEJO DEL PACIENTE CON SANGRADO

El manejo del paciente con hemorragia estará determinada por un racional uso de los productos sanguíneos, con el fin de alcanzar una hemostasis adecuada. Este ejercicio puede caer en el empirismo dado que no existe un patrón o regla de administración confiable, segura, que logre reducir comorbilidades así como la mortalidad. Aunado al uso de los hemoderivados coexisten fenómenos inmunoalérgicos que acrecientan el riesgo de infecciones, daño pulmonar agudo y de estado de choque séptico. Se ha demostrado que existe un mal pronóstico a mediano y a largo plazo con el uso de hemoderivados con más de dos semanas de estar en resguardo en el banco de sangre.

TRANSFUSIÓN PLAQUETARIA

La transfusión de la plaqueta es requerida cuando la cuenta es menor a 50,000/mL; generalmente no es necesaria con cifras mayores a 100,000/mL. Aunque hay que reconocer que estas recomendaciones están basadas en el juicio de los expertos. Existe poca evidencia de que la transfusión de plaquetas ayuda a cualquier ajuste clínico del estado hemorragíparo. Es recomendado el uso de aféresis plaquetaria, debido al mayor impacto en el aporte cuantitativo así como la menor incidencia de eventos inmunoalergénicos observados en los concentrados plaquetarios, que son obtenidos de un muy diverso número de donadores.

ADMINISTRACIÓN DE PLASMA

El plasma fresco congelado debe utilizarse para corregir aquellos casos relacionados con deficiencia de los factores de coagulación. En relación al uso previo de agentes warfarínicos, disfunción hepática, coagulopatías de consumo así como la hemodilución causada por una transfusión masiva. En aquellos casos conocidos de deficiencias heredadas de factores, recomendamos aplicación de los factores específicos purificados. Surgenos y colaboradores⁽³⁶⁾ recomiendan una dosis de plasma fresco congelado de 10 mL/kg seguidos de 5 mL/kg cada 12 horas.

CRIOPRECIPITADOS

El crioprecipitado está preparado de plasma deshelado que contiene predominantemente fibrinógeno, factor VIII, Factor de von Willebrand y fibronectina. En el período posterior a la BCE, los crioprecipitados deben administrarse para tratar deficiencias de estos factores de coagulación, más no debe utilizarse como agente hemostático no específico.

PAQUETES GLOBULARES

La transfusión de los paquetes globulares debe ser individualizada en la práctica diaria; considerando las características individuales de cada paciente, recomendamos la aplicación de esta hemoterapia en caso de nivel de hematocrito por debajo de 30%, aunado a las condiciones clínicas del postquirúrgico.

AGENTES FARMACOLÓGICOS

La reversión prequirúrgica de la actividad de los diversos agentes que modulan la coagulación deberá llevarse a cabo con el fin de evitar riesgos hemorrágicos mayores.

Durante el período postquirúrgico, en la terapia intensiva, los agentes farmacológicos adyuvantes a la terapia hemostática mayormente utilizados son:

No es recomendable el uso de *desmopresina*, por los limitados resultados clínicos observados, así como la asociación de eventos adversos.

ÁCIDO AMINOCAPROICO Y ÁCIDO TRANEXÁMICO

Este análogo sintético de la lisina ejerce su efecto antifibrinolítico sobre el sitio de fijación, modulado por dicho aminoácido, del plasminógeno con la fibrina, el ácido tranexámico es siete veces más potente que el aminocaproico. La evaluación del uso profiláctico de estos agentes ha demostrado una reducción del riesgo de hemorragia en cirugía cardíaca, aunque recomendamos la administración con la sospecha de franca alteración de la fibrina.

APROTININA

La aprotinina tiene una acción antifibrinolítica por la inhibición de proteasas de serina, que incluyen la plasmina; también inhiben la kalikreina, inhibiendo el inicio de la coagulación. Los estudios clínicos han demostrado eficacia en la reducción de hemorragia. No se ha logrado demostrar un aumento significativo en la oclusión de los hemoductos coronarios. La aprotinina debe ser utilizada selectivamente en pacientes con el riesgo más alto de hemorragia⁽³⁷⁾.

FACTOR VII RECOMBINANTE

El factor activado recombinante del VIIa fue utilizado inicialmente en hemofilia A y B. Su potencial sobre la hemostasis ha sido demostrada eficazmente en situación

de sangrado incoercible, aunado a pacientes con trombocitopenia, disfunción plaquetaria, fallo en la inhibición de anticoagulación. En cirugía cardíaca también ha demostrado eficacia para revertir los efectos de las HBPM.

REFERENCIAS

1. DelRossi A, Cernaiu A, Botros S, et al. Prophylactic treatment of postperfusion bleeding using EACA. *Chest* 1989;96:27-30.
2. Johnson R, Thurer L, Kruskall S, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:307-314.
3. Surgeon DM, Wallace EL, Churchill WH, et al. Red cell transfusions in coronary artery by-pass surgery (DRGs 106 and 107). *Transfusion* 1992;32:458-464.
4. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1995;59:664-667.
5. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue Jr CW. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1821-1831.
6. Hartstein G, Janssens M. Treatment of excessive mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1951-1954.
7. Bachmann F, McKenna R, Cole ER, et al. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. I. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:76-85.
8. Wasser MN, Houbiers JG, D'Amaro J, et al. The effect of fresh *versus* stored blood on post-operative bleeding after coronary bypass surgery: a prospective randomized study. *Br J Haematol* 1989;72:81-84.
9. Dacey LJ, Muñoz JJ, Baribeau YR, et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg* 1998;133:442-447.
10. Utley JR, Wilde EF, Leyland SA, et al. Intraoperative blood transfusion is a major risk factor for coronary artery bypass grafting in women. *Ann Thorac Surg* 1995;60:570-574.
11. Moor E, Hamsten A, Blomback M, et al. Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting: preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost* 1994;72:335-342.
12. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998;97:916-931.
13. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680-1697.
14. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, et al. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardio-vascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev* 2003;17:272-286.
15. Turner-Gomes SO, Andrew M, Coles J, et al. Abnormalities in von Willebrand factor and antithrombin III after cardiopulmonary bypass operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:87-97.
16. Rawitscher RE, Jones JW, McCoy TA, et al. A prospective study of aspirin's effect on red blood cell loss in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:1-7.
17. Reich DL, Patel GC, Vela-Cantos F, et al. Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 1994;79:4-8.
18. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001;29:2271-2275.
19. Bashein GF, Nessly ML, Rice AF, et al. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 1991;151:89-93.
20. Watson CJ, Deane AM, Doyle PT, et al. Identifiable factors in post-prostatectomy haemorrhage: the role of aspirin. *Br J Urol* 1990;66:85-87.
21. Merritt JC, Bhatt DL. The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2004;17:21-27.
22. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anaesth* 2002;49:S11-25.
23. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, et al. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002;116:178-186.
24. Czer LS, Bateman TM, Gray RJ, et al. Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass: reduction in blood product usage with desmopressin. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1139-1147.
25. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980;56:824-834.
26. McKenna R, Bachmann F, Whittaker B, et al. The hemostatic mechanism after open-heart surgery. II. Frequency of abnormal platelet functions during and after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:298-308.
27. Milam JD, Austin SF, Martin RF, et al. Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open heart surgery without transfusions. *Am J Clin Pathol* 1981;76:155-162.
28. Brody JI, Pickering NJ, Fink GB. Concentrations of factor VIII-related antigen and factor XIII during open heart surgery. *Transfusion* 1986;26:478-480.
29. Whitlock RP, Crowther M, Blackall MH, et al. Warfarin cessation prior to cardiopulmonary bypass. *Can J Cardiol* 2004;20:63.
30. Jern C, Seeman-Lodding H, Biber B, et al. An experimental multiple-organ model for the study of regional net release/uptake rates of tissue-type plasminogen activator in the intact pig. *Thromb Haemost* 1997;78:1150-1156.
31. Valen G, Eriksson E, Risberg B, et al. Fibrinolysis during cardiac surgery: release of tissueplasminogen activator in arterial and coronary sinus blood. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8:324-330.
32. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008-1014.
33. Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, et al. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary Bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:828-833.
34. Ellison N, Beatty CP, Blake DR, et al. Heparin rebound: studies in patients and volunteers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:723-9. [31] Salzman EW. Blood platelets and extracorporeal circulation. *Transfusion* 1963;80:274-277.
35. Panos A, Orrit X, Chevally C, et al. Dramatic post-cardiotomy outcome, due to severe anaphylactic reaction to protamine. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:325-327.
36. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton MP, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11-28.
37. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998;339:245-253.