



## Rol del factor recombinante VII activado en sangrado posterior a cirugía cardíaca. Su aplicación en anestesiología cardiovascular

Dra. Neyra Gómez-Ríos,\* Dr. M Fernando Rodríguez-Ortega,\*\* Dr. Alberto Tejero-Langarica,\*\*  
Dr. Marco A Hernández-Mercado,\*\* Dr. Javier Palma-Mercado,\*\* Dr. Ángel M Juárez-Lemus,\*\*\*  
Dr. Francisco J Molina-Méndez\*\*\*\*

\* Anestesióloga Cardiovascular.

\*\* Jefatura de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

\*\*\* Jefatura de Anestesiología y Clínica del Dolor.

\*\*\*\* Jefe del Departamento de Anestesiología Cardiovascular, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

*Solicitud de sobretiros:*

Dra. Neyra Gómez-Ríos.

Jefatura de Anestesiología y Clínica del Dolor

Centro Médico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM).

Av. Baja Velocidad Km. 57.5 Carr-Méx-Toluca Núm. 284, San Jerónimo Chicahualco, Metepec, Estado de México. 52176.

Teléfono: (01) (722) 275-63-00, Ext. 2006 y 2056.  
E-mail: fro2411@hotmail.com.

Recibido para publicación: 12-08-10.

Aceptado para publicación: 18-11-10.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medicgraphic.com/rma>

### RESUMEN

**Objetivo:** Reportar la experiencia del anestesiólogo cardiovascular en el tratamiento del sangrado no quirúrgico con el uso de factor recombinante VII activado (FrVIIa). **Sede:** Centro Médico del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM). **Diseño:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo de una serie de casos. **Ánálisis estadístico:** Porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas.

**Material y métodos:** Entre junio de 2005 a junio de 2009, se revisaron expedientes clínicos analizando las siguientes variables: edad y género, tipo de cirugía cardíaca, protocolo anestésico transquirúrgico, sangrado y complicaciones postquirúrgicas, uso de hemoderivados, dosis de FrVIIa, morbilidad. **Resultados:** Se estudiaron 20 pacientes en un período de 4 años, género masculino 16, edad promedio de 59.4 años, peso promedio 63.8 kg. Cirugías realizadas: revascularización coronaria (4 casos), sustitución mitro-aórtica (4), revascularización más sustitución mitral (3), sustitución mitral más plástia tricuspídea (3), Bentall-Bono (3) y sustitución aórtica (3). Tiempo de derivación cardiopulmonar promedio de 83.4 min. Utilizando recuperador celular en todos los casos y un volumen promedio de 357.7 mL. La dosis utilizada de FrVIIa fue 90 µg/kg. Promedio de requerimiento de transfusión: paquetes globulares (4.0 U), plasma fresco congelado (6.2 U), crioprecipitados (2.3 U), aféresis plaquetaria (2.2 U), gasto por drenaje torácico antes de FrVIIa 1,425 mL y posterior de 319.5 mL. Se reintervinieron tres pacientes a los cuales se les aplicó una segunda dosis de 45 µg/kg, presentando 2 complicaciones postquirúrgicas secundarias a procedimiento anestésico. Adecuada evolución de 10 a 22 meses de egreso hospitalario. **Conclusión:** Nuestros resultados suponen, que la utilización de FrVIIa como terapia de rescate para sangrado por coagulopatía después de cirugía cardiovascular es beneficioso dado que disminuye el consumo de productos hemáticos y el número de reintervenciones.

**Palabras clave:** Factor recombinante VII activado, cirugía cardíaca, sangrado posterior a cirugía cardíaca.

### SUMMARY

**Objective:** To report the experience of the cardiovascular anesthesiology in the treatment of non-surgical bleeding with the use of the recombinant factor VII activated (rFVIIa). **Setting:** Medical Center of «Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios». **Design:** Observational, descriptive,

retrospective, retrospective study of a series of cases. **Statistical analysis:** Percentages as summary measure for qualitative variables. **Material and methods:** Between June of 2005 to June of 2009, clinical records of the patients were reviewed, analyzed variables were: age, gender, type of cardiac surgery, anesthetic protocol, bleeding and complications, use of package blood, dose of rFVIIa, morbi-mortality. **Results:** 20 patients in a period of 4 years were studied, of which 16 were male, with age average of 59.4 years, weight average 63.8 kg. Cardiac procedure were: coronary artery by-pass grafting (4 cases), mitral + aortic valve replacement (4), coronary artery by-pass grafting + mitral valve replacement (3), mitral valve replacement + tricuspid valve annuloplasty (3), Bentall-Bono surgery (3) and aortic valve replacement (3). Mean cardiopulmonary by-pass time 83.4 min. Using cell-saver in all the cases and a volume average of 357.7 mL. The used dose of rFVIIa was 90 µg/kg, average of transfusion requirement were: red blood cells (4.0 U), fresh frozen plasma (6.2 U), cryoprecipitate (2.3 U), platelet concentrates (2.2 U). Chest tube drainage were before rFVIIa 1,425 mL and after 319.5 mL. Three patients were re-exploration and 45 µg/kg dose repeated. Only two complications for the anesthetic procedure and satisfactory evolution of 10 to 22 months. **Conclusion:** Our results suppose, that the use of rFVIIa as therapy of rescue for bleeding by coagulopathy after cardiovascular surgery is beneficial and diminishes the use of packed blood and re-exploration.

**Key words:** Recombinant factor VII activated, cardiac surgery, bleeding after cardiac surgery.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia reportada de sangrado clínicamente significativo después de cirugía cardíaca se encuentra en rangos de 4 a 32%, de los cuales en aproximadamente el 50% de los casos no se visualiza un sitio de sangrado susceptible de resolución quirúrgica. El tratamiento de los pacientes en los cuales no se encuentra un sitio de sangrado quirúrgico, requiere de una gran cantidad de hemoderivados, lo cual contribuye a aumentar la morbilidad. La terapéutica para este tipo de complicación postquirúrgica en cirugía cardíaca incluye, además de la transfusión sanguínea, antifibrinolíticos, protamina, el control de la acidosis e hipotermia; y en estos momentos se ha agregado a la terapéutica de este tipo de complicación al factor recombinante VII activado (FrVIIa)<sup>(1-5)</sup>.

El factor recombinante VII activado (NovoSeven; Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) se introdujo a la práctica clínica hace 20 años aproximadamente. En los Estados Unidos de Norteamérica la Food and Drugs Administration (FDA) autorizó su licencia en 1999 para el tratamiento de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A y B, deficiencia congénita de factor VII, en tromboastenia de Glanzmann y en síndrome de Bernard-Soulier; y se ha expandido su uso conforme los años al área de trauma, trasplante hepático y renal, reversión de anticoagulantes orales, cirugía urológica y ortopédica mayor, pancreatitis hemorrágica, hemorragia cerebral, digestiva y obstétrica, así como en el área que nos compete que es la cirugía cardiovascular<sup>(1-27)</sup>.

El sangrado postquirúrgico cardiovascular se divide en dos grandes grupos: quirúrgico y no quirúrgico, el primero relacionado a la técnica quirúrgica empleada y el segundo secundaria a la terapia antiplaquetaria, al tiempo de derivación cardiopulmonar, uso de heparina, tiempo de pinzamiento aórtico, lo cual en conjunto se traduce en disfunción con consumo de factores de coagulación, hipotermia, acidosis y fibrinólisis<sup>(1-7,28-35)</sup>.

El objetivo del estudio es reportar la experiencia del anestesiólogo cardiovascular en el tratamiento del sangrado no quirúrgico con el uso de FrVIIa.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, retrolectivo de una serie de casos sometidos a cirugía cardíaca, en un período comprendido de junio de 2005 a junio de 2009, se revisaron expedientes clínicos analizando las siguientes variables: edad y género, tipo de cirugía cardíaca, protocolo anestésico transquirúrgico, complicaciones postquirúrgicas, sangrado postquirúrgico, uso de hemoderivados, dosis de FrVIIa, morbilidad.

### Objetivos anestésicos

Los objetivos y estrategias del tratamiento anestésico en cirugía con derivación cardiopulmonar se enfocan a una adecuada protección del estrés quirúrgico y disminución de la respuesta inflamatoria sistémica, sin compromiso de la estabilidad hemodinámica.

## Valoración preoperatoria

La evaluación multidisciplinaria preoperatoria se realiza a los pacientes que se someten a cirugía cardíaca; dentro de éstas, la valoración anestésica va enfocada a identificar los factores predisponentes a sangrado e iniciar el tratamiento para el control de sangrado postquirúrgico, como son la ingesta de fármacos antiplaquetarios y/o anticoagulantes, discrasias sanguíneas, anemia (hemoglobina menor de 10 mg/dL), alteraciones electrolíticas (hipocalcemia), plaquetopenia y reintervención; aunado a las escalas de valoración de riesgo que se utilizan en la unidad como son: valoración de riesgos (vía aérea, cardiovascular, pulmonar, tromboembólico, quirúrgico, hepático, náusea y vómito; en grado bajo, moderado y alto), así como la condición física (ASA I-IV) (Cuadros I y II).

De acuerdo a la valoración antes mencionada; se solicitan hemoderivados, insumos de calentamiento (colchón térmico e infusor de soluciones calientes) y recuperador celular.

### Pre-derivación cardiopulmonar

Los fármacos anestésicos (opiáceos, hipnóticos, relajantes neuromusculares e inhalatorios) utilizados en la inducción,

intubación y mantenimiento son los adecuados para cada caso en particular, así como la monitorización (respiratoria, neurológica, hemodinámica, hemostasia, temperatura) individualizando al paciente y de acuerdo al protocolo en cirugía cardiovascular de nuestra institución. Durante este período se inicia con la administración de antifibrinolíticos y fármacos que atenúen la respuesta inflamatoria, es importante conservar la normotermia, el equilibrio electrolítico, ácido-base, evitando en lo posible la hemodilución, además de mantener la relación óptima de aporte y consumo de oxígeno.

### Transderivación cardiopulmonar

Para ingresar a la derivación cardiopulmonar es necesario la administración de un anticoagulante (heparina), a pesar de lo cual se produce un grado diverso de microcoagulación, que se potencializaría con una segunda dosis de heparina al requerirse dependiendo del tiempo quirúrgico. Durante la cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar, al pasar la sangre por el sistema de oxigenación para asegurar la perfusión tisular, el equilibrio entre aporte y consumo a los órganos y tejidos, lo que se persigue es mantener una buena homeostasis tisular, evitando un mayor efecto secundario.

**Cuadro I.** Fármacos que afectan la agregación plaquetaria.

Fármaco	Sitio de acción	Vía	Vida-media	Metabolismo	Antídoto	Suspender antes de cirugía	Uso
Aspirina	COX 1-2	Oral	20 min	Hepático	No	7 días	P. IAM
Dipiridamol	Adenosina	Oral	40 min	Hepático	No	24 h	EVP
Clopidogrel	ADP	Oral	7 h	Hepático	No	5 días	EVP y CI
Ticlopidrina	ADP	Oral	4 días	Hepático	No	10 días	EVP y CI
Abciximab	GpIIb-IIIa	IV	30 min	Renal	No	72 h	Angina ACP
Eptifibatide	GpIIb-IIIa	IV	2.5 h	Renal	No	24 h	Angina ACP
Tirofiban	GpIIb-IIIa	IV	2 h	Renal	Hemodiálisis	24 h	CI

COX: ciclooxygenasa, P. IAM: preventivo de infarto agudo al miocardio, EVP: enfermedad vascular periférica, ADP: adenosindifosfatasa, CI: cardiopatía isquémica, Gp: glicoproteína, IV: Intravenosa, ACP: angioplastia coronaria percutánea.

**Cuadro II.** Fármacos anticoagulantes y trombolíticos.

Fármaco	Sitio de acción	Vía	Vida media	Eliminación	Antídoto	Suspender antes de cirugía	TP/TPP alargado	Uso
Heparina HBPM	IIa/Xa IIa?/Xa	IV SC SC	1.5 h 4.5 h	Hepático Renal	Protamina Protamina (parcial)	6 h 12- 24 h	No/Sí No/No	TE TP TE TP
E-cinasa Anti-CO	Plg FDK	IV O	23 min 2-4 días	Hepático Hepático	Anti-F Vit. K, CP, FrVIIa, Plasma	3 h 2-4 días	Sí/Sí Sí/No	IAM EP TE TP

IV: intravenoso, SC: subcutáneo, TE: tromboembolismo, TP: tromboprofilaxis, HBPM: heparina de bajo peso molecular, E-cinasa: estreptocinasa, Plg: plasminógeno, Anti-F: antifibrinolíticos, IAM: infarto agudo al miocardio, EP: embolismo pulmonar, Anti-CO: anticoagulante oral, FDK: factor dependiente de vitamina K, CP: complejo concentrado de protrombina, FrVIIa: factor recombinante VII activado.

Sin embargo, al tener contacto la sangre con superficies no biológicas se induce una respuesta inflamatoria sistémica, diferentes tensiones físicas y deformidad eritrocitaria (aumento de lisis, destrucción de plaquetas y factores de coagulación), acompañado de hemodilución y diferentes grados de hipotermia. Esto conlleva alteraciones de perfusión distal, en el intercambio gaseoso, alteraciones metabólicas, activación de los sistemas hemostáticos e inmunológicos que aumentan la respuesta al trauma quirúrgico, al síndrome de reperfusión-isquemia al término de la derivación cardiopulmonar, siendo el resultado un mayor riesgo de sangrado postquirúrgico.

### Postderivación cardiopulmonar

Se debe mantener la normotermia, corrección de tiempo activado de coagulación (TCA) en caso de ser requerido con protamina, dosis subsecuentes de antifibrinolíticos acorde al caso, mantener hemoglobina por arriba de 10 mg/dL, plaquetas mayores de 80,000 mg/uL, evitar acidosis e hipocalcemia, cuantificación de sangrado durante y al finalizar la cirugía. Al optimizar y mantener la estabilidad hemodinámica el paciente se traslada a la Unidad de Cuidados Postquirúrgicos.

Al ingreso a la unidad, se presenta el caso con el equipo receptor mencionando los datos relevantes e incidentes transquirúrgicos; es necesario durante las primeras horas de estancia el seguimiento de las condicionantes de coagulopatía, del gasto del drenaje torácico para prevenir el sangrado postquirúrgico acorde a nuestro protocolo de estudio.

Es importante comentar que la adecuada comunicación entre los integrantes del equipo es fundamental para dar continuidad al tratamiento iniciado previo a la cirugía<sup>(36)</sup>.

### RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes en un período de 4 años, del género masculino 16 y 4 femeninos. La edad promedio fue de 59.4 años (43-74 años), peso promedio de 63.8 kg (52-80 kg), siendo las cirugías realizadas: revascularización coronaria (4 casos), sustitución mitro-aórtica (4), revascularización más sustitución mitral (3), sustitución mitral más plastia tricuspídea (3), Bentall-Bono (3) y sustitución aórtica (3). A todos los pacientes se les administró dosis de heparina de 300 UI/kg, y se antagoniza con 3 mg/kg de sulfato de protamina. El tiempo de derivación cardiopulmonar fue de 83.4 min (52-130 min) y tiempo de pinzamiento aórtico 65.5 min (40-100 min). Utilizando recuperador celular (Cell-saver) en todos los casos y administrado un volumen promedio de 357.7 mL (150-650 mL). La dosis de FrVIIa fue de 90 µg/kg como primera dosis de 6 a 8 h postquirúrgicas. Aplicándose una segunda dosis de 45 µg/kg en tres pacientes una hora después de ser reintervenidos por coagulopatía. El promedio de requerimiento de

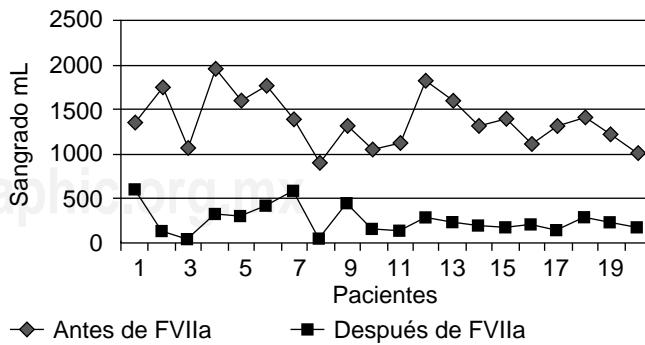
transfusión: paquetes globulares (PG) fue de 4.0 U, plasma fresco congelado (PFC) 6.2 U, crioprecipitados (Crio) 2.3 U, aféresis plaquetaria (AP) 2.2 U (Cuadro III). Gasto por drenaje torácico antes de FrVIIa 1,425 mL (740-1,960 mL) primeras 6-8 horas (Figura 1). Se reintervinieron tres pacientes en los cuales no se encontró sitio de sangrado específico; por lo cual se decide realizar empaquetamiento mediastinal; siendo desempaquetados a las 24 h. El gasto por sonda torácica posterior a FrVIIa 319.5 mL (40-590 mL) en 24 horas (Figura 1). Despues de aplicación de FrVIIa sólo se aplicó una segunda dosis de 45 µg en 3 pacientes post-reexploración quirúrgica. Presentando sangrado nasal posterior a colocación de sonda nasogástrica en un paciente y otro presentó hematoma en sitio de punción yugular sin compromiso de vía aérea. Cursando con adecuada evolución postquirúrgica de 10 a 22 meses de egreso hospitalario. En esta serie se administró FrVIIa como terapia de rescate sólo después de intentos de control de hemorragia con agentes hemostáticos, transfusión y exploración quirúrgica sin sitio de sangrado específico (coagulopatía).

### DISCUSIÓN

La hemorragia en el postoperatorio de cirugía cardiaca con derivación cardiopulmonar se clasifica en quirúrgica y no quirúrgica. La primera relacionada con la técnica y se resuelve por medio de cirugía (re-exploración quirúrgica),

**Cuadro III.** Requerimiento de hemoderivados.

Producto sanguíneo	Previo a factor FrVIIa Cantidad. (U)	Posterior a factor FrVIIa Cantidad. (U)
Paquete globular	4.0	1.3
Plasma fresco congelado	6.2	1.3
Crioprecipitados	2.3	0.0
Aféresis plaquetaria	2.2	0.4



**Figura 1.** Gasto por drenaje, antes y después de utilización de FrVIIa.

la segunda secundaria a la terapia antiplaquetaria, uso de heparina transoperatoria, contacto de la sangre con el sistema de derivación cardiopulmonar, lo cual conlleva disfunción del sistema hemostático, dilución, consumo de factores de coagulación aunado a la hipotermia, alteraciones ácido-base e hiperfibrinólisis<sup>(1-7,28-35)</sup>.

Por lo anterior, el anestesiólogo cardiovascular no se encuentra desentendido de esta complicación postquirúrgica, su trabajo va más allá de la sala de cirugía, formando equipos de trabajo en forma de trinomio fuera de esta área (anestesiología cardiovascular-cirugía cardiovascular-terapia postquirúrgica cardiovascular). El objetivo del estudio es compartir nuestra experiencia en el uso del FrVIIa, el rol importante que juega el anestesiólogo cardiovascular y su impacto en la evolución postquirúrgica. En México se cuenta con poca experiencia en el uso de este medicamento y sólo se mencionan algunos casos clínicos en la literatura latinoamericana<sup>(2-5)</sup>; nosotros reportamos una serie de 20 casos en un período de cuatro años, siendo similar a lo reportado por diversos autores a nivel internacional, Aldouri y cols. en el año 2000 reportan el uso de FrVIIa en 5 pacientes con rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía en una hora<sup>(37)</sup>, posterior a ello se inicia la publicación de diversos trabajos utilizando este fármaco tanto como casos clínicos y serie de casos<sup>(38)</sup>; en el estudio de Von Heymann y cols. en el año 2005 reportan a 24 pacientes con características demográficas similares a las nuestras; una aportación importante de este trabajo es el concepto del tiempo «ideal» en el cual debe emplearse el FrVIIa, menciona además que el gasto por el drenaje torácico disminuye de manera importante<sup>(39,40)</sup>; Karkouti y cols. en el 2006 reportan una serie de 114 pacientes concluyendo que disminuye el uso de derivados hemáticos y mejora el sangrado postquirúrgico de cirugía cardíaca<sup>(41)</sup>; Warren y cols. en 2007 realizan una revisión de la literatura de 355 pacientes cardíacos, de los cuales el 86% presentaba sangrado refractario a las medidas convencionales y el otro 14% lo recibió de manera profiláctica<sup>(42)</sup>; en los últimos años Dunkley y cols. en el continente Australiano reportan a 304 pacientes en el año 2008 en un estudio que abarcó 46 hospitales con características demográficas y quirúrgicas similares a las nuestras<sup>(43)</sup>. En la actualidad se encuentra en boga el uso del medicamento en diferentes áreas quirúrgicas como en urología, neurocirugía, trauma, gastroenterología, trasplante entre otras<sup>(9-10,12-27,44)</sup>. La edad promedio de nuestro estudio fue de 59.4 años; muy similar a lo reportado en la literatura mundial<sup>(37-39,45)</sup>, el tipo de cirugías realizadas en diversos estudios son muy similares a lo reportado por nosotros, como ejemplo Warren y cols. en su estudio de revisión reportan como primera cirugía a la revascularización coronaria con y sin derivación cardiopulmonar, seguido de revascularización coronaria más valvulopatía, cirugía valvular, cirugía aórtica y cirugía de grandes vasos<sup>(42)</sup>. Dunkley y cols. en Australia

reportan algo similar; cirugía de revascularización coronaria, cirugía valvular, revascularización más valvulopatía, cirugía aórtica y trasplante cardiaco<sup>(43)</sup>; aunque Verrijckt y cols. reportan en el 2004 la utilización del fármaco en una cirugía de cierre de persistencia de conducto arterioso con rápida hemostasia y corrección de la coagulopatía pero con mala evolución y muerte asociada a falla cardíaca persistente a los 11 días de postquirúrgico<sup>(46)</sup>. El uso de heparina y la reversión de la misma por protamina es similar a lo reportado en la literatura; en cuanto al tiempo de pinzamiento aórtico y de derivación cardiopulmonar, Carrillo-Esper y cols. mencionan a un paciente con tiempo de pinzamiento aórtico de 56 min y de derivación cardiopulmonar de 70 minutos en una cirugía de revascularización coronaria en la cual se usó FrVIIa, estando nuestros procedimientos dentro del promedio a nivel internacional<sup>(2)</sup>. El uso de recuperador celular que se introdujo en el mercado en los años 70, es primordial dentro de la cirugía cardiovascular excepto en pacientes con presencia de infección o cáncer, siendo catalogado por la Sociedad de Cirujanos Torácicos y Anestesiólogos Cardiovasculares en los lineamientos de conservación de sangre del 2007 (Task Force) como clase I nivel de evidencia A, para disminuir el uso de hemoderivados durante y después del procedimiento quirúrgico, el volumen recuperado en nuestro estudio se encuentra dentro del rango reportado en diferentes series de cirugía cardíaca; siendo un dispositivo inocuo y sin complicaciones reportadas en la literatura mundial<sup>(47-60)</sup>.

Tomando de base lo registrado en la literatura, en cuanto a la dosis que debe administrarse en pacientes con antecedentes de cirugía cardiovascular y sangrado por coagulopatía no hay todavía un consenso de cuál sería la dosis «ideal» para este tipo de pacientes. Pero, podremos mencionar que la dosis sugerida y apropiada en el trabajo de Shander y cols. se encuentra en un rango de 41 a 90 µg/kg<sup>(61)</sup>, Goodnough y cols en su trabajo del 2004 de medicina transfusional reportan rangos de 50 a 100 µg/kg, mencionando ya que se podría dar una segunda dosis de 30 a 60 minutos posterior a la primera<sup>(62)</sup>; Warren y cols. reportan dosis bajas menores de 60 µg/kg hasta dosis altas mayores de 90 µg/kg; todos ellos reportando buenos resultados en la disminución de sangrado postquirúrgico<sup>(42)</sup>. Por lo antes expuesto se puede observar la discrepancia que se tiene en cuanto a la dosis «ideal» en pacientes adultos posterior a cirugía cardíaca; el, ¿por qué se utiliza la dosis de 90 µg/kg? se debe, a que es la dosis autorizada por la FDA para el tratamiento de sangrado en pacientes hemofílicos con excelentes resultados, sin reportar eventos tromboembólicos<sup>(63-81)</sup>; por ello es la dosis que se toma de manera estándar en varios estudios a nivel mundial incluyendo el presente estudio. La misma discusión ocurre en los pacientes pediátricos; Tobías y cols. reportan dosis de 90 µg/kg en 2004<sup>(82)</sup>; pero, Ekert y cols en 2006 comunican una dosis de 40 µg/kg en el mismo tipo de población<sup>(83)</sup>. Situación similar en diferentes áreas

quirúrgicas y clínicas como son: la cirugía hepática con rangos de dosis de 20 a 120 µg/kg y dosis subsecuente a las 5 h<sup>(16-19)</sup>, cirugía ortopédica 90 µg/kg y subsecuente a las 2 h<sup>(20)</sup>, cirugía urológica (prostatectomía radical) de 20 µg/kg seguido de dosis de 40 µg/kg<sup>(21)</sup>, pacientes quemados 40 µg/kg y repitiendo dosis 90 minutos después<sup>(22)</sup>, sangrado de tubo digestivo alto 100 µg/kg, trauma contuso 200, 100 y 100 µg/kg (tres dosis en total)<sup>(24)</sup>, uso en hemorragia intracraneana en el estudio de Mayer y cols. dosis de 10, 20, 40, 80, 120 y 160 µg/kg<sup>(25-26)</sup> y en cirugía de columna tres dosis de 30, 60 y 120 µg/kg con probabilidad de repetir dosis a las 2 horas<sup>(27)</sup>. Como se observa, cada área médica en la actualidad ha tratado de acoplar el medicamento de acuerdo a sus necesidades sin llegar a tener un consenso establecido hasta este momento, con diferentes resultados y complicaciones. Tomando en cuenta que el efecto clínico ocurre a los 10-20 minutos de administrado, y en casos de persistencia del sangrado se podría repetir la dosis. Es necesario recordar que la vida media del fármaco es de 2 horas, por lo que eventualmente sería necesario repetir la dosis. Siendo contraindicada en pacientes con reacciones conocidas a proteínas murinas o bovinas, debido a que podrían estar presentes rastros de proteínas de estos animales producto del proceso de amplificación y purificación. Se desconocen efectos en el embarazo y lactancia por lo que debe de privar el juicio clínico en relación riesgo/beneficio en este tipo de población<sup>(63-81)</sup>.

Por lo tanto, el uso de FrVIIa se ha aplicado de dos diferentes maneras: la primera (como en diferentes áreas médicas) en forma de profilaxis para reducir el sangrado postquirúrgico y la segunda (como en nuestro caso) como terapia de rescate en hemorragia por coagulopatía después de cirugía cardíaca, cuando todas las medidas terapéuticas existentes han fracasado. Su eficacia se ha cuantificado con la reducción importante del gasto por el tubo torácico y la disminución de la utilización de unidades de sangre, siendo de acuerdo a la literatura mundial un potente agente hemostático en la terapia de rescate; pero, aún sin tener experiencia en su uso de manera profiláctica<sup>(63-81)</sup>.

La utilización de hemoderivados disminuye de manera importante posterior a la utilización de FrVIIa; como se demuestra en nuestro estudio (Cuadro 3); siendo similar a lo reportado por Dunkley y cols. quienes mencionan previo a la cirugía la utilización de 25 unidades de componentes sanguíneos (rango de 17 a 39) siendo posterior de 4 unidades (rango de 1-13)<sup>(43)</sup>. Así como de Masud y cols. en Houston que utilizan en promedio 36 unidades antes y 13 después de la utilización de FrVIIa<sup>(84-85)</sup>; el tiempo de cuándo utilizar una segunda o tercera dosis y qué cantidad de FrVIIa aún se encuentra en debate y depende en la actualidad de cada grupo quirúrgico y su experiencia. Encontrando reportes que van desde una hora después de la dosis inicial hasta 2, 3 y 6 h con rangos de dosis de 20 a 120 µg/kg.

En lo referente a sangrado por drenajes torácicos Diprose y cols (2005) reportan 20 pacientes en un estudio placebo/medicamento con un gasto cuantificado total de 630 vs 330 mL<sup>(86)</sup>. Nosotros reportamos un gasto parecido a lo escrito en la literatura mundial; con una disminución importante posterior al medicamento (1,425 vs 319.5 mL). Romagnoli y cols reportan en sus hallazgos que disminuye los requerimientos de sangre y de estancia intrahospitalaria; al igual que otros autores<sup>(41,82,87-89)</sup> (Figura 1). En cuanto al apartado de reintervenciones sólo se reportan 3 casos en nuestra serie; sin reportarse en ningún caso sitio de sangrado quirúrgico, ello es similar a lo reportado por diferentes autores sin encontrar diferencias significativas<sup>(90-98)</sup>.

Las complicaciones derivadas del uso de FrVIIa se pueden dividir en dos grupos: efectos adversos «leves» y «graves»; los leves se presentan con una incidencia de 1:1,000, del orden de fiebre, dolor en sitio de administración, cefalea, hipo e hipertensión, náuseas, vómito, edema y eritema cutáneo. Las graves se reportan con una incidencia de 1:10,000 casos, siendo relacionadas desde un punto de vista teórico por la presencia de factor tisular expuesto anormalmente en el endotelio dañado, con el consecuente riesgo de trombosis arterial o venosa, así como con la presencia anormal de factor tisular disuelto en plasma (circulación extracorpórea en nuestro caso) y el consecuente riesgo de coagulación intravascular diseminada<sup>(34,99,100)</sup>. En cirugía cardíaca en un estudio retrospectivo se evaluaron las complicaciones trombóticas relacionadas con el uso precoz de FrVIIa vs uso tardío, si bien en el análisis preliminar parecía que el uso de FrVIIa aumenta el riesgo de complicaciones trombóticas; se observó que no se derivan riesgos aumentados de complicaciones en comparación con lo que no se utilizó. Se cree que las complicaciones trombóticas están más relacionadas con factores propios del paciente que con el uso de FrVIIa (101-102). Las complicaciones trombóticas ocurren en territorio arterial (54.1%) y en venoso (40.4%). Entre los diferentes reportes de la literatura se incluyen reportes de trombosis arteriales en: vasos encefálicos, síndromes coronarios agudos, de arteria femoral, hepática, pulmonar, renal, esplénica e iliaca; las complicaciones venosas son del orden de trombosis venosa profunda (extremidades, yugulares, mesentéricas, portal, renal y retinal) así como tromboembolismo pulmonar<sup>(101,102)</sup>. Otros sitios reportados son extracorporales: derivación cardiopulmonar, circuitos de diálisis y tubos endotraqueales<sup>(90-91,103-108)</sup>. Por otra parte, Dunkley y cols, reportan en su estudio a 35 pacientes que fallecieron; de los cuales fueron 13 por causas cardíacas, 7 por isquemia cerebral o espinal, 8 por complicaciones infecciosas y 7 por falla orgánica múltiple, agregando que la diferencia de la causa de muerte no fue significativa entre pacientes que recibieron el medicamento y los que no<sup>(43)</sup>. Concluyendo que las muertes y los efectos adversos no se relacionaron con el uso del FrVIIa. Nosotros

no reportamos complicaciones trombóticas o mortalidad derivado del uso de FrVIIa, durante el seguimiento de la serie. La incidencia global de tromboembolismo asociado a FrVIIa es de 1.4%; y de acuerdo a la evidencia hasta este momento el riesgo de complicaciones tromboembólicas asociadas a FrVIIa en pacientes a los que se les realizó procedimiento quirúrgico cardiovascular es baja y su perfil de seguridad es satisfactorio<sup>(63-81)</sup>.

Por todo lo anterior; el reto del anestesiólogo y su equipo quirúrgico es el control-tratamiento del sangrado perioperatorio dado que su naturaleza influye *per se* en los órganos que contienen sangre además de la utilización de sustancias prohemorrágicas (heparina) la cual es de uso rutinario al utilizar la derivación cardiopulmonar sumado a fármacos preoperatorios administrados al paciente (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales, etc.) dan por resultado un efecto deletéreo sobre los mecanismos de hemostasia. Para poder disminuir este efecto se han creado diversas sustancias desde derivados de lisina hasta el medicamento de interés de este artículo.

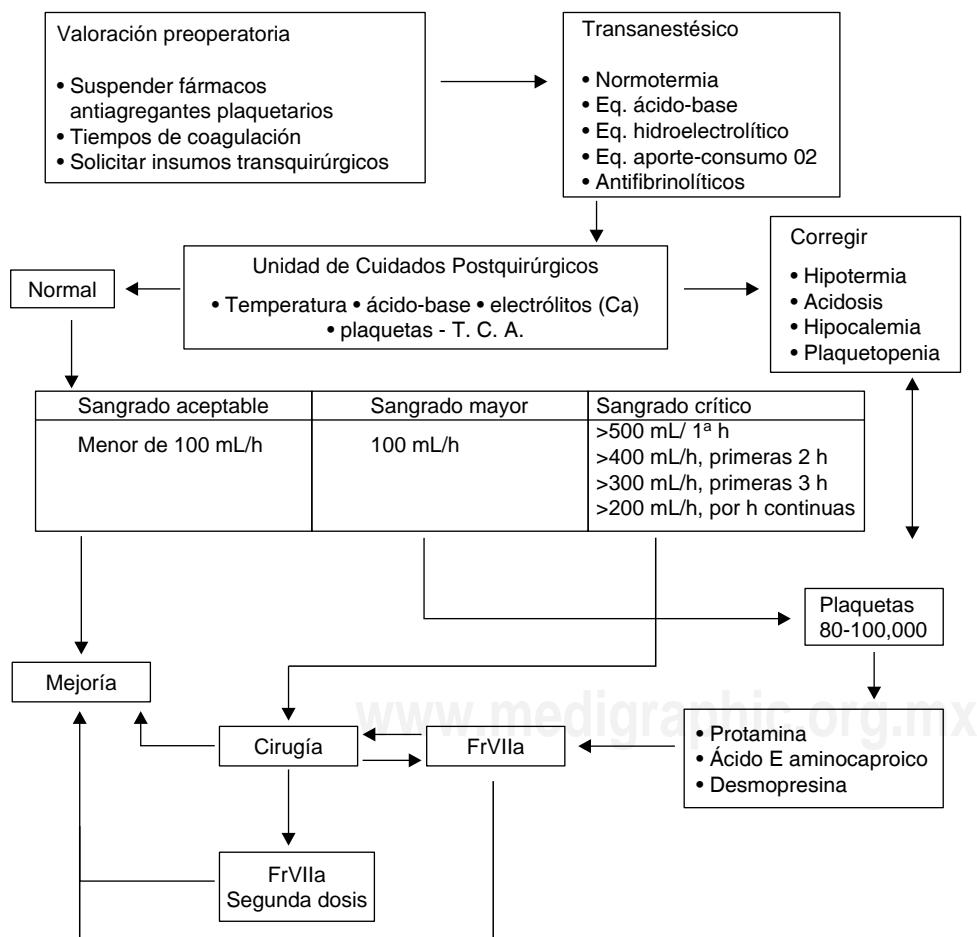
Estos avances en farmacología, por cierto, no se resstringen a las regiones de primer mundo, sino que se han

extendido a diversas partes del mundo (Como por ejemplo: Israel, Chile, Argentina, Brasil, México, entre otros) teniendo como base la dosis recomendada por la FDA de 90 µg/kg, lo que se ve reflejado en más y mejores tratamientos para contrarrestar el sangrado postquirúrgico de cirugía cardiovascular<sup>(109-111)</sup>.

Por último; y no menos importante, hay que tener en consideración siempre que se trate a un paciente postoperatorio de cirugía cardiovascular con sangrado por coagulopatía que: se deben corregir todas las condiciones prohemorrágicas para generar las condiciones necesarias de eficacia del FrVIIa, y decidir cuál es el momento «ideal» de utilización. Por lo tanto, esto nos lleve a un fin común –la comunicación constante de todo el equipo quirúrgico en la toma de decisiones– y el beneficio del paciente (Figura 2).

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados suponen, que la utilización de FrVIIa como terapia de rescate para sangrado por coagulopatía después de cirugía cardiovascular es beneficioso dado que



**Figura 2.** Flujograma de utilización de FrVIIa en el Centro Médico ISSEMyM.

disminuye el consumo de productos hemáticos y el número de reintervenciones. Sugiriendo que la dosis de 90 µg/kg es capaz de detener el sangrado mediastinal debido a causas no quirúrgicas, lo contrario sugiere sangrado quirúrgico.

Además, es de suma importancia la comunicación entre el equipo quirúrgico y la terapia postquirúrgica cardiovascular para valorar el momento adecuado de la utilización de este medicamento.

## REFERENCIAS

1. Carrillo-Esper R, Villaseñor-Ovies P. Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en la Anestesiología. *Rev Mex Anest* 2004; 27: 219-230.
2. Carrillo-Esper R, Díaz-Medina MI, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Factor VII recombinante activado en cirugía cardíaca, reporte de un caso y revisión de la evidencia científica. *Rev Mex Anest* 2008; 31: 45-54.
3. Chacón MM, González CO, Vega ZR, García LS, Arias SE. Factor VII activado recombinante: una opción en el manejo de la hemorragia grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 207-214.
4. Carrillo-Esper R, Antigua-Bretón Y, Carrillo-Córdova J. Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica. *Acta Med Grup Ang* 2007; 5: 27-34.
5. Castañeda-Martínez P. Eficacia del factor VII recombinante (FVIIa) para el control del sangrado crítico coagulopático en pediatría. *Rev Mex Anest* 2007; 30: S320-S322.
6. Carrillo ER, Salmerón NP, Carvajal RR, Domínguez DV. Rompiendo un paradigma: del modelo humorar al modelo celular de la coagulación. Su aplicación clínica en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2004; 18: 17-23.
7. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of haemostasis. *Anesthesiology* 2004; 100: 379-84.
8. An update report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force in perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; 105: 198-208.
9. Friederich P, Henny C. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retroperitoneal prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2003; 361: 201-05.
10. Ground M. Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev* 2003; 17: S11-S21.
11. González-Chon O. Sangrado postoperatorio. En: *Complicaciones en la terapia postquirúrgica cardiovascular*. González-Chon O. (Eds) Manual Moderno 1<sup>a</sup> Edición, México 2002: 109-38.
12. Park P, Fewell M, Garton HJ. Recombinant activated factor VII for the rapid correction of coagulopathy in nonhemophilic neurosurgical patients. *Neurosurgery* 2003; 53: 34-8.
13. Enomoto MT, Thorboorg P. Emerging off-label uses for recombinant activated factor VII: Trading the evidence. *Crit Care Clin* 2005; 21: 611-32.
14. Harrison T, Daniel DO, Laskosky J. Low dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) results in less packed red blood cell (PRBC) use in traumatic hemorrhage. *J of Trauma Injury Infection and Crit Care* 2004; 57: 1383-89.
15. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
16. Lodge JP, Jonas S, Oussoutzoglou E. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005; 102: 269-75.
17. Shao YF, Yang JM, Chau GY. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006; 191: 245-9.
18. Lodge JP, Jonas S, Jones RM. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 973-9.
19. Planinsic RM, Van der Meer J, Testa G. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 895-900.
20. Raobaikady R, Redman J, Ball JA, Maloney G, Grounds RM. Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2005; 94: 586-91.
21. Farnham SB, Webster TM, Herrell SD, Smith JA Jr. Intraoperative blood loss and transfusion requirements for robotic assisted radical prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2006; 67: 360-3.
22. Johansson PI, Eriksen K, Nielsen SL, Rojkjaer R, Alsbjørn B. Recombinant FVIIa decreases perioperative blood transfusion requirement in burn patients undergoing excision and skin grafting—results of a single centre pilot study. *Burns* 2007; 33: 435-40.
23. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-30.
24. Boffard KD, Riou B, Warren B. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59: 8-15.
25. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K. Recombinant activated factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005; 36: 74-9.
26. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
27. Sach B, Delacy D, Green J. Recombinant activated factor VII in spinal surgery: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Spine* 2007; 32: 2285-93.
28. Yende S, Wunderink RG. Effect of Clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271-75.
29. Watts D, Trask A, Soeken K. Hypothermic coagulopathy in trauma: Effect of varying levels of hypothermia on enzyme seep, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998; 44: 846-54.
30. Drummond J, Petrovitch C. The massively bleeding patient. *Anesth Clin North Am* 2001; 19: 633-49.
31. Roberts H, Monroe D, Escobar M. Current Concepts of haemostasis. Implications for therapy. *Anesthesiology* 2004; 100: 722-30.
32. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM III, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of the factor VII a in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55: 886-91.
33. Despotis G, Goodnough L. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: S20-32.
34. Rao L, Williams T, Rapaport S. Studies of the activation of factor VII bound to tissue factor. *Blood* 1996; 87: 738-48.
35. Ganter M, Schmuck S, Hamiel C, Wischmeyer P, Heule D, Zollinger A, et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 675-80.
36. Del Campo AJA, Luna OP. Sangrado en cirugía cardíaca. En: Luna OP. *Anestesia cardiovascular*, 2005, México, McGraw-Hill Interamericana 38: 587-604.
37. Aldouri M, Shafi T, Alkhundairi E. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; novoseven); in the Mana-

- gement of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart place valve replacement surgery. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000; 11: S121-27.
38. Gill R, Herbertson M. recombinant factor VII: A universal haemostatic agent? *Ann Car Anaesth* 2006; 9: 97-99.
  39. Von Heymann C, Redilch U, Jain U. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery. A retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2241-46.
  40. Von Heyman C, Hotz H, Konertz W. Successful treatment of refractory bleeding with recombinant factor VIIa after redo coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 615-16.
  41. Karkouti K, Yau TM, Riazi S. Determinants of the complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53: 802-09.
  42. Warren O, Mandal K, Hadjianiastassiou V, Knowlton L, Panesar S, Kokotsakis J, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 707-14.
  43. Dunkley S, Phillips L, McCall P, Brereton J, Lindeman R, Jankelowitz G, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: experience from the Australian and New Zealand haemostasis registry. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 836-44.
  44. Gubler KD, Gentilello LM. The impact of hypothermia on dilutional coagulopathy. *J Trauma* 1994; 36:847-51.
  45. Hendriks HGD, Van der Maaten J, de Wolf J. An effective treatment of severe intractable bleeding after valve repair by one single dose of activated recombinant factor VII. *Anesth Analg* 2001; 93: 287-89.
  46. Verrijckt A, Proulx F, Monreau S. Activated recombinant factor VII for refractory bleeding during extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1812-13.
  47. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37: 158-64.
  48. Jewell AE, Akouwah EF, Suvarna SK, Braidley P, Hopkinson D, Cooper G. A prospective randomized comparison of cardiotomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 633-6.
  49. Perttila J, Leino L, Poyhonen M, Salo M. Leucocyte content in blood processed by autotransfusion devices during open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 445-8.
  50. Amand T, Pincemail J, Blaiffart F, Larbuisson R, Limet R, Defraigne JO. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass circuit. *Perfusion* 2002; 17: 117-23.
  51. Moran JM, Babka R, Silberman S. Immediate centrifugation of oxygenator contents after cardiopulmonary bypass. Role in maximum blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 510-7.
  52. Keeling MM, Gray LA JR, Brink MA, Hillerich VK, Bland KI. Intraoperative autotransfusion. Experience in 725 consecutive cases. *Ann Surg* 1983; 197: 536-41.
  53. Tempe DK, Banerjee A, Virmani S. Comparison of the effects of a cell saver and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 326-30.
  54. McCarthy PM, Popovsky MA, Schaff HV. Effect of blood conservation efforts in cardiac operations at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 225-9.
  55. Cordell AR, Lavender SW. An appraisal of blood salvage techniques in vascular and cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 421-5.
  56. Winton TL, Charrette EJ, Salerno TA. The cell saver during cardiac surgery: does it save? *Ann Thorac Surg* 1982; 33: 379-81.
  57. Mayer ED, Welsch M, Tanzeem A. Reduction of postoperative donor blood requirement by use of the cell separator. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 19: 165-71.
  58. Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC. The Benefit of the hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37: 618-23.
  59. Parrot D, Lancon JP, Merle JP. Blood salvage in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5: 454-6.
  60. Ferraris V, Ferraris S, Saha S, Hessel II E, Haan C, Royston B, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anaesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S27-86.
  61. Shander A, Goodnough LT, Ratko T. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (NovoSeven) therapy. *P&T* 2005; 30: 644-58.
  62. Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, Despotis G, Eby C. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004; 44: 1325-31.
  63. Hardy J, Bélisle S, Van der Linden P. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII to control bleeding in nonhemophilic patients: a review of randomized controlled trials. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1038-48.
  64. Zangrillo A, Mizzi A, Biondi-Zoccali G, Bignami E, Calabro M, Pappalardo F, et al. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 34-40.
  65. Węsowicz M, Meineri M, McCluskey S, Mitsakakis N, Karkouti K. The utility of thromboelastography for guiding recombinant activated factor VII therapy for refractory hemorrhage after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 828-834.
  66. Walsham J, Fraser J, Mullany D, Ziegenfus M, Chinthamunedi M, Dunning J, et al. The use of recombinant activated factor VII for refractory bleeding post complex cardiothoracic surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 13-20.
  67. Gowers C, Parr M. Recombinant activated factor VIIa use in massive transfusion and coagulopathy unresponsive to conventional therapy. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 196-200.
  68. Al-Ruzzeh S, Ibrahim K, Navia J. The role of recombinant factor VIIa in the control of bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 783-85.
  69. Naik VN, Mazer CD, Latter DA. Successful treatment using recombinant factor VIIa for severe bleeding postcardiopulmonary bypass. *Can J Anesth* 2003; 50: 599-602.
  70. Robert J, Di Domenico, Pharm D, Malek G. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005; 127: 1828-35.
  71. Farzan F, Castillo J, Rahamanian P. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-83.
  72. Rott H, Trobisch H, Kretzschmar E. Use of recombinant factor VIIa, Novo Seven, in the Management of acute hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17: 159-69.
  73. Dietrich W, Spannagl. Caveat against the use of activated recombinant factor VII for intractable bleeding in cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2002; 16: 615-16.
  74. Hyllner M, Houtz E, Jeppsson A. Recombinant activated factor VII, in the Management of life threatening bleeding in cardiac surgery. *Europ J Cardio-Thorac Surg* 2005; 28: 254-58.
  75. 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: 883-90.
  76. Lucey MA, Myburgh JA. Recombinant activated factor VII for exanguinating hemorrhage post bilateral lung transplantation for extracorporeal lung support-dependent respiratory failure. *Anesth Intensive Care* 2003; 31: 465-69.
  77. Halkos ME, Levy JH, Chen E, Reddy S, Lattouf OM, Guyton RA, et al. Early experience with activated recombinant factor VII for intractable hemorrhage after cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1303-6.
  78. DiDomenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, Navarro RA, Geha AS. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005; 127: 1828-35.

79. Bishop CV, Renwick WE, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant activated factor VII: treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 875-9.
80. Filsoufi F, Castillo JG, Rahaman PB, Scurlock C, Fischer G, Adams DH. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-83.
81. Raivio P, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen AH. Recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 66-71.
82. Tobias JD, Simsic JM, Weinsten S, Schechter W, Kartha V, Michler R. Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 270-3.
83. Ekert H, Brizard C, Evers R, Cochrane A, Henning R. Elective administration in infants of 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.
84. Masud F, Bostan F, Chi E, Pass S, Samir H, Stuebing K, et al. Recombinant factor VIIa treatment of severe bleeding in cardiac surgery patients: a retrospective analysis of dosing, efficacy, and safety outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 28-33.
85. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and haemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 13-21.
86. 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 placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 596-602.
87. Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S. Small-dose recombinant activated factor VII (Novoseven) in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1320-1326.
88. Tanaka KA, Waly AA, Cooper WA, Levy JH. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's Witness patients after cardiac surgery with recombinant factor VIIa. *Anesthesiology* 2003; 98: 1513-5.
89. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1180-6.
90. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 664-67.
91. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of the time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527-34.
92. Charalambous CP, Zipitis CS, Keenan DJ. Chest reexploration in the intensive care unit after cardiac surgery: A safe alternative to returning to the operating theater. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 191-4.
93. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: Risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 527-34.
94. Drummond J, Petrovich C. The massively bleeding patient. *Anesth Clin North Am* 2001; 19: 633-49.
95. 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.
96. Mannuccio MP, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301-11.
97. Hardy JF, de Moerloose P, Samama CM. The coagulopathy of massive transfusion. *Vox Sang* 2005; 89: 123-27.
98. Reiss RF. Hemostatic defects in massive transfusion: rapid diagnosis and management. *Am J Crit Care* 2000; 9: 158-67.
99. Morrissey JH. Tissue factor and factor VII initiation of coagulation. In: *Hemostasis and thrombosis, basic principles & clinical practice*. Ed 4. Edited by Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:89-101.
100. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chemistry* 2003; 10: 797-811.
101. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000; 335: 1627-32.
102. Aledort LM. rFVIIa-Its thrombogenicity. *Thromb Haemost* 2000; 84: 522-23.
103. Swaminathan M, Shaw A, Greenfield R, Grichnik K. Fatal thrombosis after factor VII administration during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 259-60.
104. Horstman D, Van der Starre P. Detection of intracardiac thromboses after factor VII inhibitor bypass activity administration by transesophageal echocardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 561-63.
105. Lichtman A, Carullo V, Minhaj M, Karkouti K. Massive intraoperative thrombosis and death after recombinant activated factor VII administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 897-902.
106. Tobias J, Berkenbosch J, Muruve N, Schmaltz R. Correction of coagulopathy using factor VII before removal of an intra-aortic balloon pump. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 612-14.
107. White M, Pryn S, Monk C. Thrombogenic side-effects of recombinant factor VIIa after use in coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care* 2006; 34: 664-68.
108. Potapov EV, Pasic M, Bauer M. Activated recombinant factor VII for control of diffuse bleeding after implantation of ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 2182-83.
109. Lopez-B, Aeschlimann N, Carvajal C, Lema G. Uso de factor VII en el control de sangrado perioperatorios: Evidencias actuales. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 837-43.
110. Cardemil-Herrera G. Cirugía, perioperatorio y sangre. *Rev Chilena Cir* 2003; 55: 216-24.
111. Martinowitz CJ, Michaelson M. Guidelines for the use of rFVIIa in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost* 2005; 30: 640-8.