

## IV - Sangrado Crítico en la Cirugía Cardiovascular

COORDINADOR: GONZALO POMBO<sup>1</sup>

PARTICIPANTES: MARIO KENAR<sup>2</sup>, JULIO TRENTADUE<sup>2</sup>, CARLOS PONZONE<sup>3</sup>, ALEJANDRO MACHAÍN<sup>3</sup>, WALTER RODRIGUEZ<sup>3</sup>, CARLOS NOJEK<sup>3</sup>, MARÍA BEATRIZ BRAVO<sup>4</sup>, ANA GIRADO<sup>4</sup>, CECILIA DONATI<sup>4</sup>, OSCAR RABINOVICH<sup>5</sup>, DANIEL DINI<sup>6</sup>, DIEGO UNCOS<sup>6</sup>

<sup>1</sup>SAH; <sup>2</sup>SATI; <sup>3</sup>CACC; <sup>4</sup>APRA; <sup>5</sup>AAHIH; <sup>6</sup>AARBA

### Introducción

Una de las principales complicaciones de la cirugía cardíaca es el sangrado excesivo (5-11%), especialmente aquel refractario a todas las medidas aceptadas para su manejo, lo que conlleva una elevada morbi-mortalidad. Según datos estadísticos, la tasa de reoperación por sangrado oscila entre 2-6%, con un incremento de la mortalidad de 3 a 4 veces. La fisiopatología del sangrado es multifactorial y compleja, y aproximadamente el 70 % obedece a causa quirúrgica. El sangrado en cirugía cardíaca consume alrededor del 15% de todos los hemocomponentes de un banco de sangre.

Se han utilizado diversos criterios para definir el sangrado excesivo. Así, algunos emplean ml/hora (> 400 ml en primeras 2 horas, > 500 ml en la primera hora, > 300 ml/hora en las primeras 3 horas) y otros, más modernos, lo relacionan al peso corporal (> 4 ml/kg/hora en una hora, > 2 ml /kg/hora en dos horas consecutivas, > 5 ml/kg /hora en las primeras 4 horas).

La edad avanzada, el aumento preoperatorio de la creatinina, el reducido índice de masa corporal, el grado de hipotermia, la duración de la circulación extracorpórea, la cirugía de emergencia, el antecedente de cirugía cardíaca, la endocarditis infecciosa y la cirugía de la aorta representan algunos de los factores y condiciones que incrementan el riesgo de sangrado. Si bien existen scores de riesgo para evaluar la mortalidad perioperatoria, no se cuenta con ellos para estimar el riesgo de sangrado en cirugía cardiovascular.

El uso del rFVIIa es considerado una alternativa "off label" como terapéutica de rescate. La mayor experiencia con este agente se llevó a cabo en cirugía cardíaca NO coronaria.

La ausencia de estudios con diseño adecuado (prospectivos, randomizados, controlados) NO permite recomendarlo como tratamiento de rescate de rutina en el paciente con sangrado excesivo en cirugía cardíaca.

Dos cuestiones quedan por resolver:

1. Eficacia/seguridad: respecto de la primera, se ha reportado reducción del débito por drenajes y sangrado del campo operatorio, del requerimiento transfusional, de la tasa de reoperación y/o reducción de la mortalidad. Considerando las características basales de los pacientes (edad, enfermedad vascular ateromatosa) asociadas al daño endotelial de la cirugía cardíaca (suturas, anastomosis, canulación, etc), como factores precipitantes de eventos tromboembólicos, se hace discutible la seguridad de dicho agente, teniendo en cuenta, además, que existe un probable subregistro de dichos eventos.
2. Costo/beneficio: a excepción de los pacientes pediátricos, el costo de la droga es tanto o más caro que el de un módulo quirúrgico de cirugía cardiovascular.

### Indicaciones

El factor rFVIIa es considerado una alternativa "off label" como terapéutica de rescate, cuando han fracasado las medidas convencionales.

### Contraindicaciones

- Absolutas: aquel paciente, que de acuerdo al equipo tratante, sea considerado "no rescatable", aún si se solucionara su problema hemorrágico.
- Relativas: alergia conocida a proteínas heterólogas. La mayoría representan contraindicaciones relativas, surgiendo su empleo de la ecuación riesgo/beneficio.

### Recomendaciones propuestas

- Indicación "off label": sangrado refractario (con riesgo de muerte), no controlable por las medidas convencionales (recomendación débil).

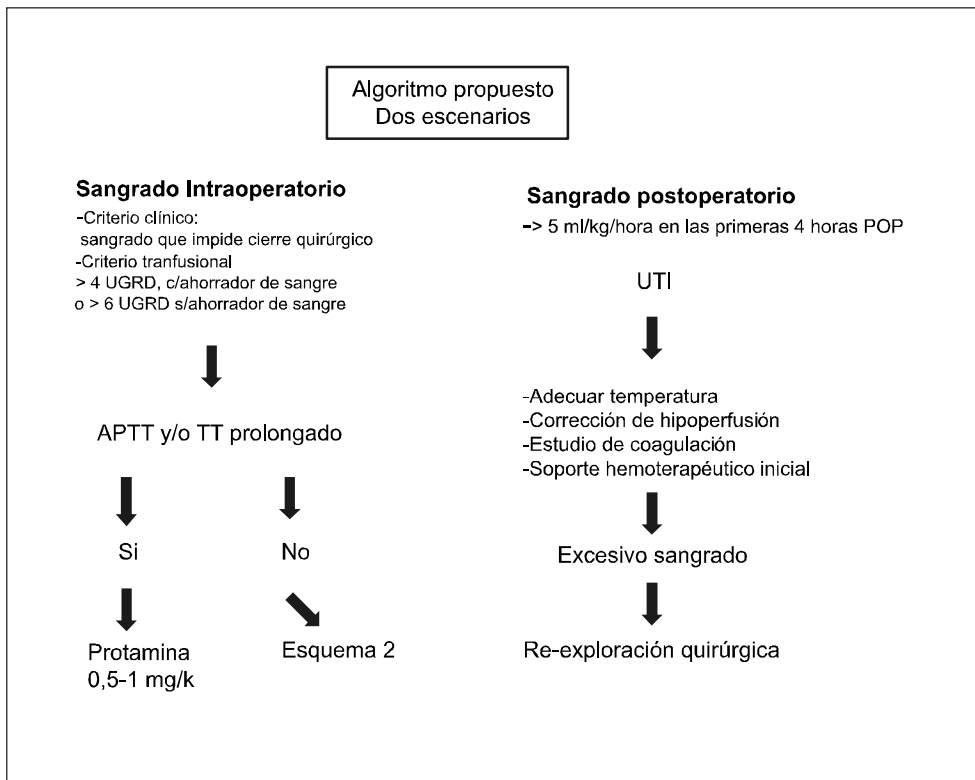
- Considerar aspectos clínicos del paciente (edad, enfermedad aterosclerótica, antecedentes tromboembólicos, trombofilia conocida), tipo de cirugía (CRM, aorta), pasibles de mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas.
- Alternativa posiblemente útil en circunstancias tales como los pacientes testigos de Jehová.
- En pediatría (dado que presentan endotelio sano y reducida superficie corporal), a excepción de las cirugías de Glenn y Fontan o las que involucren reimplante coronario, pueden llegar a ser costo/efectivo, a la vez se limita el riesgo de sensibilización y de infecciones, debiendo considerarse que ante la falta de nivel de evidencia de seguridad/eficacia y en condiciones de sangrado que pongan en riesgo la vida, puede ser considerado como una opción de carácter compasivo.
- NO es recomendable su utilización en presencia de IABP (Intraaortic Balloon Counterpulsation, Balón de Contrapulsación Intraaórtico), ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenator, Oxigenador de Membrana Extracorpóreo), o dispositivos de asistencia circulatoria, así como su empleo

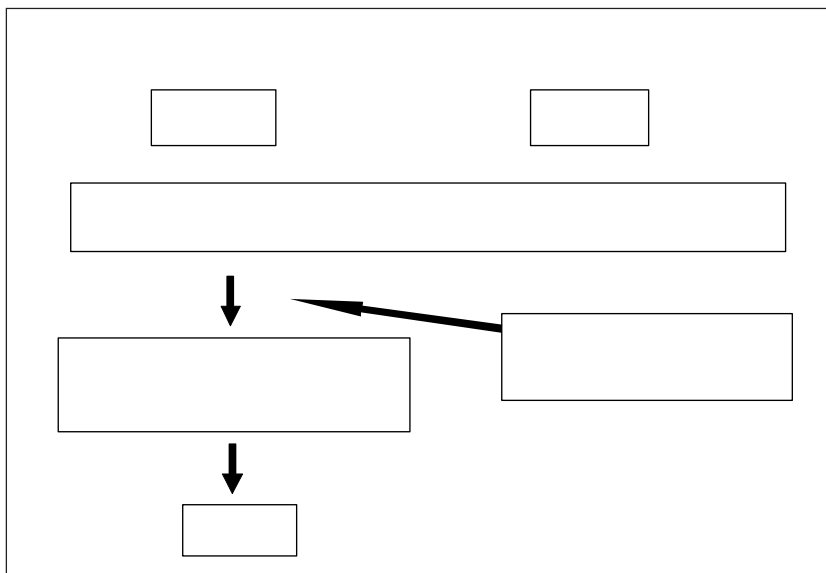
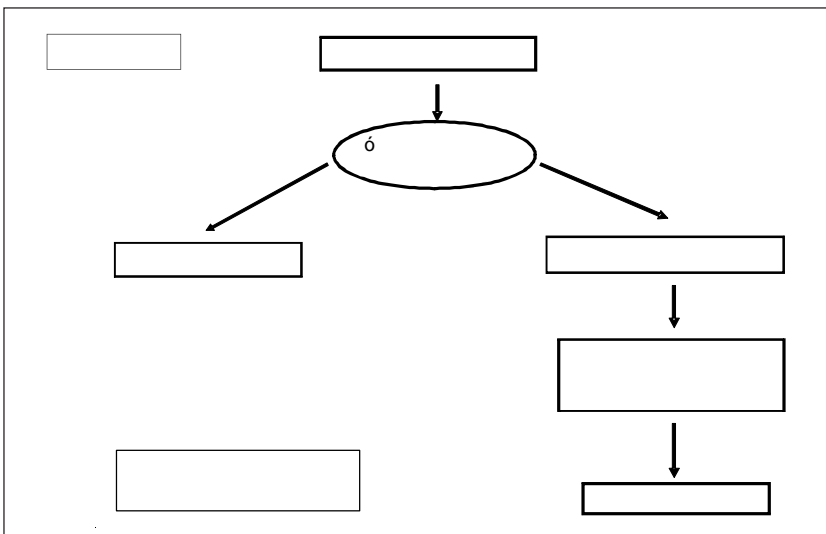
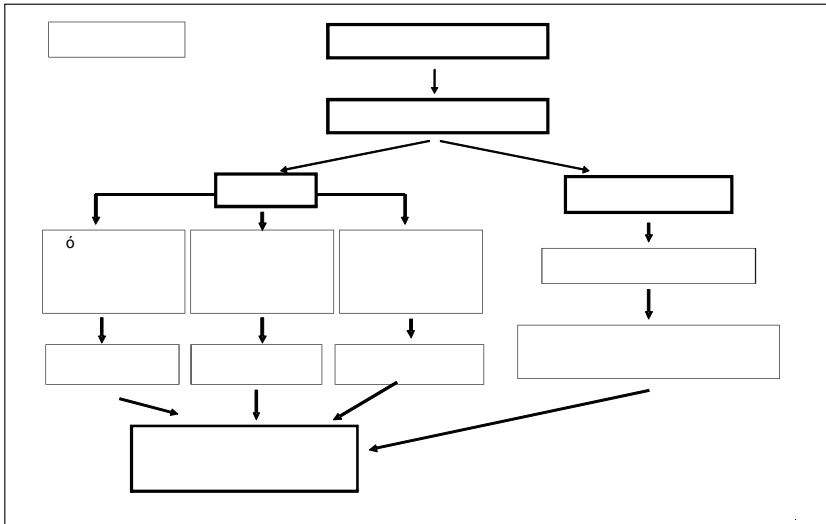
como profilaxis del sangrado en este contexto quirúrgico.

- La dosis recomendada (opinión de expertos): es 30-60 mcg/kg. Una alternativa es 20 mcg/kg, pudiendo repetirse (30-60 min.), en forma "escalonada" a 30-40 mcg/kg. Considerar este esquema en pacientes de alto riesgo tromboembólico.

Respecto de la dosis no existe consenso en el contexto de la cirugía cardiovascular. Es así que algunos autores utilizan dosis entre 40-90 mcg/kg, otros entre 50-100 mcg/kg, esta última con algunos reparos. Algunos autores han reportado efectos beneficiosos con dosis del orden de los 30 mcg/kg. Al parecer existe bastante acuerdo de no pasar los 90 mcg/kg. El momento más adecuado para su administración (aceptado) es luego de excluidos la presencia de heparina circulante y el sangrado quirúrgico y cuando se haya efectuado la corrección (parcial) de la hemostasia (hemocomponentes, inhibidores de la fibrinólisis, etc.) y controlada la hipotermia y la acidosis.

En caso de necesidad una nueva dosis podría ser administrada a los 30-60 minutos, si no se ha obtenido respuesta.





## Niveles de evidencia y de recomendación de la bibliografía consultada

Autor	Cita	Tipo de estudio	Número de pacientes	Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación
Tobias JD.	J Intensive Care Med 2004	Serie de casos	9	Grado V E
Vanek T.	Jpn Heart J 2004	Serie de casos	7	Grado V E
Di Domenico RJ.	Chest 2005	Serie de casos	20	Grado V E
Raivio P.	Ann Thorac Surg 2005	Serie de casos	16	Grado V E
Halkos ME.	Ann Thorac Surg 2005	Serie de casos	9	Grado V E
Karkouti K.	Transfusión 2005	Caso - control	51	Grado IV E
Diprose P.	Br J Anesth 2005	Randomizado - controlado	20	Grado II C
Hyllner M.	Eur J Cardio Thorac Surg 2005	Serie de casos	24	Grado V E
Bishop CV.	Ann Thorac Surg 2006	Serie de casos	12	Grado V E
van de Garde EMW.	J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006	Serie de casos	7	Grado V E
Filsoufi F.	Ann Thorac Surg 2006	Serie de casos	17	Grado V E
Mc Call P.	Can J Anesth 2006	Serie de casos	53	Grado V E
Romagnoli S.	Anesth Analg 2006	Caso - control	15	Grado IV E
Brady KM.	Pediatrics Anesthesia 2006	Serie de casos	2	Grado V E
Tritapepe L.	Crit Care Med 2007	Caso - control	23	Grado IV E

## Bibliografía

- Bishop CV, Renwick WE, Hogan Ch et al. Recombinant Activated Factor VII: Treating Postoperative Hemorrhage in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 875-879.
- Bowles KM, Callaghan CJ, Taylor AL et al. Predicting response to recombinant factor VIIa in non-haemophilic patients with severe haemorrhage. *Br J Anaesth* 2006; 97(4): 476-481.
- Brady KM, Asley BE, Tobias JD. Recombinant Activated Factor VII (rFVIIa) treatment in infants with hemorrhage. *Pediatrics Anesthesia* 2006; 16: 1042-1046.
- Despotis G, Avidan M, Lublin DL. Off-Label Use of Recombinant Factor VIIa Concentrates After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 3-5.
- DiDomenico RJ, Massad MG, Kpodonu J, Navarro RA, Geha A. Use of Recombinant Activated Factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005; 127: 1828-1835.
- Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D et al. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2005; 95: 596-602.
- Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Scurlok C, Fischer G, Adams BH. Effective Management of Refractory Post-cardiotomy Bleeding with the use of Recombinant Activated Factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-1783.
- Goodnough LT, Lublin DL, Zhang L et al. Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004; 44: 1325-1331.
- Halkos ME, Levy JH, Chen E, Reddy VS, Lattouf OM, Guyton RA, Song HK. Early Experience With Activated Recombinant Factor VII for Intractable Hemorrhage After Cardiovascular Surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(4): 1303-1306.
- Hyllner M, Houltz E, Jeppsson A. Recombinant activated factor VII in the management of life-threatening bleeding in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 254-258.
- Karkouti K, Beattie WS, Wijesundera DN et al. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005; 45: 26-34.
- Karkouri K, Yau TM, Riaz S et al. Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53: 802-809.
- Mc Call P, Story DA, Karapillai D. Audit of Factor VIIa for bleeding resistant to conventional therapy following complex cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53: 926-933.
- Raivio P, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen AH. Recombinant factor VIIa in the treatment of postoperative hemorrhage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 66-71.
- Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S et al. Small-Dose Recombinant Activated Factor VII (NovoSeven®) in Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1320-1306.
- Royal Brompton & Harefield NHS Trust. DRAFT. Policy for the provision and Use of Recombinant Factor VIIa. May 2005. Page 1-16.
- Tritapepe L, De Santis V, Vitale D et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery: A propensity score analysis. *Crit Care Med* 2007; 35: 1-7.
- van de Garde EM, Bras LJ, Heijmen, Knibbe CA, van Dongen EP, Wiltink EH, Biesma DH. Low-dose recombinant factor VIIa in the management of uncontrolled postoperative hemorrhage in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 20: 573-575.
- Vatek T, Straka Z, Hrabak J, Jares M, Brucek PJ, Votava J. Use of Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery for an Effective Treatment of Severe Intractable Bleeding. *Jpn Heart J* 2004; 45: 855-860.
- Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated

- factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding- a European perspective. *Crit Care* 2006, 10: R120.
21. Von Heymann C, Redlich U, Jain U, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery –A retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2241-2246
  22. Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V et al. Recombinant Activated Factor VII in Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 707-714.
  23. 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.