

Fundamentos básicos para el empleo de hemoderivados y estrategias de ahorro de sangre en cirugía

J.A. Páramo¹, P. Monedero², F. Hidalgo², M. Hernández¹

¹Servicio de Hematología

²Departamento de Anestesia

Clínica Universidad de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

Correspondencia:

José A. Páramo

Servicio de Hematología

Clínica Universidad de Navarra

31008 Pamplona

Tel.: 948 296397

(japaramo@unav.es)

Resumen

La exposición de pacientes a una transfusión alogénica puede ser minimizada mediante técnicas de conservación de sangre (autotransfusión preoperatoria, hemodilución aguda normovolémica, recuperación celular), corrección de la anemia preoperatoria con agentes eritropoyéticos (hierro y/o eritropoyetina) y empleo de agentes farmacológicos, como concentrado de factores de coagulación (e.j. el factor VII activo recombinante) y antifibrinolíticos. En general, una política transfusional restrictiva es más beneficiosa que una estrategia liberal.

Palabras clave: Cirugía, autotransfusión, hemodilución, agentes eritropoyéticos, agentes hemostáticos, hemorragia crítica

Introducción

La cirugía mayor se asocia con una importante pérdida sanguínea que condiciona una elevada morbilidad y mortalidad¹. El empleo apropiado de hemoderivados constituye un pilar básico de la medicina transfusional moderna para minimizar los riesgos derivados de la transfusión sanguínea. A pesar de la recomendaciones de diversas guías clínicas nacionales e internacionales^{2,3}, la práctica transfusional habitual conlleva un uso innecesario de productos sanguíneos. Las políticas restrictivas en el manejo de la anemia perioperatoria, en pacientes sin sangrado activo o enfermedad coronaria, han demostrado claramente que la transfusión para conseguir niveles más elevados de hemoglobina (política transfusional liberal) no es necesariamente más beneficiosa^{4,6}. Diversos estudios en pacientes en los que se ha evitado la transfusión de sangre también muestran que ésta es una estrategia segura y efectiva, mientras que la transfusión excesiva para conseguir un umbral determinado de hemoglobina, puede asociarse con un exceso de mortalidad en pacientes con síndromes coronarios⁷.

La exposición de pacientes a transfusión de sangre alogénica (obtenida a partir de un donante compatible) puede ser minimizada mediante el uso de técnicas de conservación de sangre en combinación con estrategias farmacológicas^{8,9}. Los principios generales para reducir el empleo de la transfusión en el ámbito quirúrgico se muestran en la Tabla 1.

Summary

Exposure of patients to allogeneic blood transfusion can be minimized or avoided by systematic use of blood conservation techniques (autologous blood donation, acute normovolemic hemodilution or blood cell salvage), correction of preoperative anemia with erythropoietic agents (iron and/or erythropoietin), and pharmacological agents, such as recombinant factor VII and antifibrinolytics. In general, restrictive versus liberal transfusion is preferred in most patients.

Key words: Surgery, autologous transfusion, hemodilution, erythropoietic agents, hemostatic agents, critical hemorrhage

Evaluación preoperatoria

La evaluación preoperatoria es esencial para reducir la transfusión de sangre en el período perioperatorio y requiere una cuidadosa historia clínica y examen físico, con especial atención a la historia personal o familiar de hemorragia. Dicha evaluación debería realizarse con la debida antelación en caso de cirugía electiva para permitir la identificación y tratamiento de la anemia¹⁰ (Figura 1). Además, es importante conocer si el paciente recibe fármacos que pueden afectar la hemostasia (e.j. aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y anticoagulantes) para detenerlos o sustituirlos. Simultáneamente, debería informarse al paciente de las diferentes técnicas de ahorro de sangre (e.j. autotransfusión predeposición, hemodilución preoperatoria, etc)¹¹, así como de las alternativas farmacológicas a la transfusión (Tabla 2).

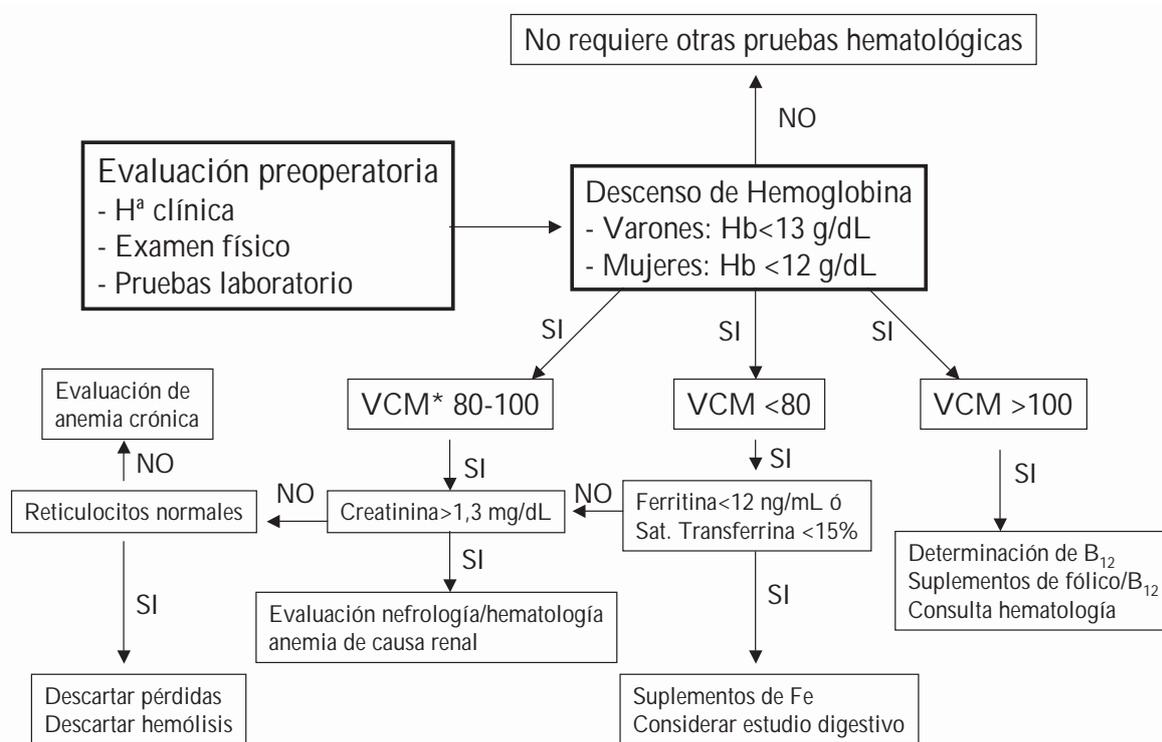
Manejo intraoperatorio

La finalidad de las actuaciones intraoperatorias es prevenir las pérdidas sanguíneas, siendo para ello fundamental una técnica quirúrgica y hemostasia local cuidadosas, posición adecuada del paciente para facilitar el drenaje venoso, reducir la presión arterial, empleo de torniquetes y hemostáticos locales, vaso-

Tabla 1. Principios generales del tratamiento con hemoderivados en cirugía

- Formular un plan individual para cada paciente que incluya una estimación de las pérdidas sanguíneas potenciales dependiendo del procedimiento y anticipación de posibles complicaciones
- Empleo de técnicas de ahorro de hemoderivados
- Tratar la anemia preoperatoria
- Consulta con el especialista de hematología para establecer la técnica de ahorro de sangre idónea en cada paciente y estar al corriente de posibles complicaciones perioperatorias
- Restringir el empleo de hemoderivados de acuerdo con la situación clínica y los datos de laboratorio
- Evitar, siempre que sea posible, el uso de fármacos que alteran la hemostasia en el periodo perioperatorio

Figura 1. Identificación y evaluación de la anemia preoperatoria



* Volumen corpuscular medio

constrictores y electrocoagulación. La hipotensión controlada y el mantenimiento de normotermia y anemia normovolémica también se van a asociar con una reducción de la pérdida sanguínea quirúrgica¹² (Tabla 2).

La autotransfusión predeposición, es decir, la recogida de sangre días o semanas antes de la cirugía, puede ser eficaz en procedimientos de cirugía electiva en los que se asume una importante pérdida sanguínea presentando el inconveniente menor de que se precisa la extracción de 1 ó más unidades de concentrado de hematíes antes de la intervención, lo que no siempre es posible¹³.

La hemodilución aguda normovolémica, es decir la recogida de sangre inmediatamente antes o tras la inducción de la anestesia y reemplazamiento con coloides o cristaloides para ser transfundida al final de la cirugía, puede ser un procedimiento eficaz en determinadas intervenciones. La sangre se mantiene a temperatura ambiente a la cabecera del paciente, por lo que la preparación es mínima y el procedimiento está exento de riesgos importantes para el paciente^{14,15}.

La autotransfusión intraoperatoria, mediante los recuperadores (tipo *cell-saver*) supone la recogida de la sangre procedente

Tabla 2. Técnicas de ahorro de sangre

- Preoperatoriamente
- Corrección de la anemia (empleo de agentes eritropoyéticos)
- Autotransfusión
- Intraoperatoriamente
- Técnica quirúrgica y hemostasia cuidadosas
- Hemodilución aguda normovolémica
- Recuperación sanguínea (e.j. campo quirúrgico)
- Estrategias farmacológicas
- Factores de coagulación
- Antifibrinolíticos
- Postoperatoriamente
- Restringir pruebas analíticas
- Recuperación sanguínea (e.j. drenajes)
- Estrategias farmacológicas
- Factores de coagulación
- Antifibrinolíticos

de la herida quirúrgica o drenajes, la cual, tras ser lavada y filtrada, es reinfundida al paciente. Se trata de un procedimiento que se ha empleado con eficacia en cirugía cardíaca, ortopédica o vascular, en las que se estima una pérdida sanguínea importante o cuando, por objeción religiosa, se excluye el empleo de sangre alogénica¹⁶.

Finalmente, otros procedimientos como la depleción leucocitaria mediante filtración o la irradiación de los hemoderivados pueden ser de interés en cirugía oncológica¹².

Período postoperatorio

Los métodos para prevenir las pérdidas postoperatorias incluyen la restricción de las pruebas analíticas a las imprescindibles¹⁷, recuperación postoperatoria de sangre, evitar la hipertensión arterial, política restrictiva transfusional para la anemia normovolémica con oxigenación adecuada, monitorización de los agentes antitrombóticos y empleo de fármacos para favorecer la hemostasia¹⁸.

Históricamente se empleó un umbral de hemoglobina de 10g/dL como criterio para transfundir. Sin embargo, diversos estudios aleatorizados en pacientes críticos con normovolemia han demostrado que una estrategia restrictiva (manteniendo un nivel de hemoglobina de 7-9 g/dL) es tan segura como una liberal (Hb 10-12 g/dL), excepto en el caso de pacientes con historia previa de cardiopatía isquémica⁶.

Estrategias farmacológicas para reducir la transfusión de sangre (Tabla 3)

a) Agentes eritropoyéticos: Hierro y eritropoyetina

La administración de hierro oral se hace necesaria en circunstancias en las que existe anemia producida por pérdidas sanguíneas y se constata depleción de los depósitos férricos (descenso de ferritina). Sin embargo, en ocasiones, la administración oral no es suficiente, por lo que deben administrarse

preparados de hierro por vía intravenosa (sacarosa, dextrosa), como es el caso de pacientes con insuficiencia renal, embarazo o hemorragias de origen ginecológico, sólo o combinado con eritropoyetina (EPO)¹⁹.

Diversos estudios han señalado la importancia de la corrección de la anemia mediante la administración preoperatoria de EPO. Trabajos realizados en pacientes con autotransfusión preoperatoria han permitido establecer la relación entre la eritropoyetina (EPO), el hierro y la eritropoyesis. La administración exógena de EPO genera 350-1100 ml de glóbulos rojos o el equivalente a 2-5 unidades de sangre. Se observa además un aumento de la cifra de reticulocitos al 3º día de la administración. Teniendo en cuenta que se precisan 3-4 unidades de concentrados de hematíes para minimizar la exposición a sangre alogénica en cirugía mayor electiva, se ha estimado que el intervalo necesario para estimular la eritropoyesis con EPO debe ser de 3-4 semanas; dicha estimulación es independiente de la edad y sexo²⁰. La administración intravenosa periódica de hierro (cada 1-2 semanas) asociado a EPO permite, además, reducir la dosis total de la hormona consiguiendo un efecto eritropoyético similar, pero con la consiguiente reducción del coste económico²¹⁻²³ (Tabla 3).

b) Agentes hemostáticos

El documento "Sevilla", resultado del consenso de diversas sociedades científicas de nuestro país sobre alternativas a la transfusión sanguínea, contempla estrategias de ahorro de sangre, incluyendo agentes farmacológicos²⁴.

- DESMOPRESINA

La desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la

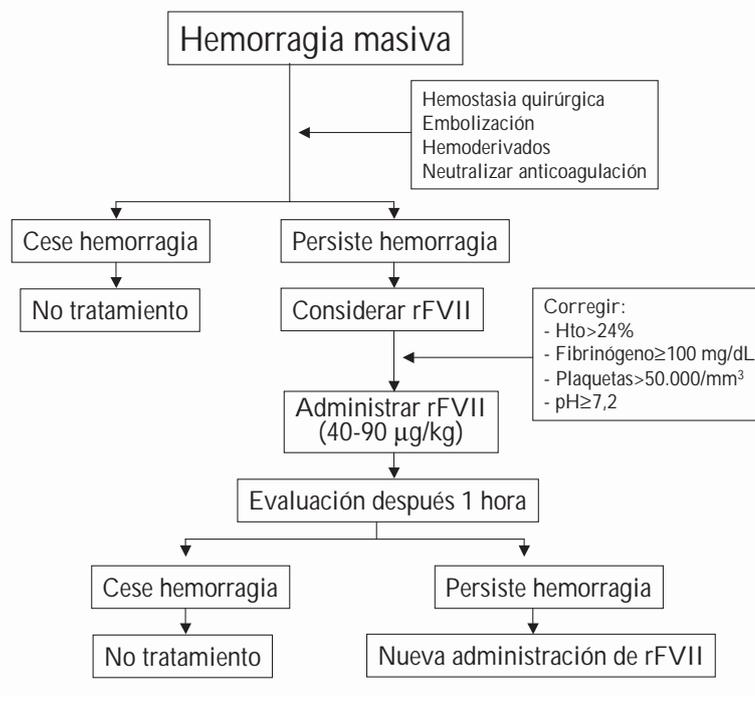
Figura 2. Algoritmo para el empleo de rFVII en hemorragia masiva

Tabla 3. Estrategias farmacológicas de ahorro de sangre

- | |
|---|
| <p>1) Agentes eritropoyéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hierro oral o parenteral (intravenoso) - Eritropoyetina (EPO) |
| <p>2) Agentes hemostáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrinógeno - Factor VII (rFVIIa) - Concentrado de factores de coagulación - Desmopresina (DDAVP) - Antifibrinolíticos <ul style="list-style-type: none"> - Ácido ϵ-aminocaproico (EACA) - Ácido tranexámico (AMCHA) - Aprotinina (?) |

vasopresina que aumenta los niveles de factor VIII y factor von Willebrand, favoreciendo la hemostasia primaria. Su uso está especialmente indicado en pacientes quirúrgicos con Hemofilia A y enfermedad de von Willebrand leve/moderada y disminuye el sangrado en pacientes urémicos y cirróticos. Sin embargo, su efecto sobre la hemorragia postoperatoria es modesto, no consiguiendo una reducción significativa de los requerimientos transfusionales^{18, 24, 25}.

- ANTIFIBRINOLÍTICOS

Se han empleado tradicionalmente antifibrinolíticos sintéticos (ácido ϵ -aminocaproico, EACA y ácido tranexámico, AMCHA) o naturales (aprotinina)²⁴⁻²⁶.

- *Antifibrinolíticos sintéticos.* EACA y AMCHA se unen a los lugares de lisina del plasminógeno, inhibiendo la formación de plasmina, siendo AMCHA 7 veces más potente que EACA. Se ha demostrado que la administración de 10 g de ácido tranexámico consigue una reducción del 69% de la transfusión de concentrados de hematíes en relación con placebo en cirugía cardíaca²⁴⁻²⁶.

Diversos metaanálisis han demostrado, asimismo, una disminución significativa del sangrado postoperatorio con ambos grupos de fármacos antifibrinolíticos, especialmente en el contexto de la cirugía cardíaca, influyendo clínicamente en la disminución de la re-exploración quirúrgica, necesidad de hemoderivados y mortalidad perioperatoria²⁷.

- *Aprotinina: la controversia.* La aprotinina es un inhibidor de proteasas plasmáticas como tripsina, kallicreina, plasmina y elastasa; su actividad se expresa como unidades inhibitoras de kallicreina (KIU) y además de un efecto antifibrinolítico posee acciones antiinflamatorias. Más de 70 estudios aleatorizados han confirmado la eficacia de aprotinina en la reducción de los requerimientos transfusionales de concentrado de hematíes, plaquetas y plasma en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Como media, los pacientes que recibieron aprotinina necesitaron 1,6-2 unidades de hemoderivados en comparación con 10-12 unidades en los grupos con placebo. El esquema clásico de tratamiento en cirugía cardíaca es 2000.000 KIU en bolus, seguido de 500.000 KIU/h y 2000.000 KIU en el oxigenador²⁸. Sin embargo, en un estudio multicéntrico en 4374 pacientes, la aprotinina se asoció con un aumento del riesgo de insuficiencia renal (OR=2,59), así como de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca (OR=1,42)²⁹. En un estudio ulterior de los mismos autores se observó un incremento de la mortalidad a los 5 años³⁰.

Por todo ello la agencia reguladora americana (FDA), alertó sobre la relación existente entre aprotinina, disfunción renal, infarto de miocardio y fallo cardíaco (nota informativa 19 octubre 2006). Los resultados de un estudio reciente (BART Study) también objetivaron que el grupo tratado con aprotinina presentaba un aumento de la mortalidad (OR=1,5)³¹. Este dato fue determinante para que la FDA solicitara la suspensión cautelar de la aprotinina. A esta decisión se ha sumado la Agencia Española del Medicamento que ha emitido una nota informativa sobre la suspensión cautelar del fármaco (nota informativa del 19 de noviembre de 2007). Dicha decisión es vinculante para todos los miembros de la CEE, por lo que la aprotinina sólo podría ser administrada siguiendo el procedimiento de uso compasivo.

En resumen, sobre la base de los estudios randomizados y metaanálisis, y la suspensión cautelar de la aprotinina en cirugía, son los antifibrinolíticos sintéticos los de elección en pacientes de alto riesgo hemorrágico en cirugía, fundamentalmente cardíaca.

- CONCENTRADO DE FACTORES DE COAGULACIÓN

Los más utilizados son los concentrados de factores del complejo protrombínico (Beriplex, Octaplex, Prothromplex), conteniendo diversos factores de la coagulación, y el factor VII activo recombinante.

Los primeros han demostrado ser de utilidad para revertir la coagulopatía inducida en pacientes tratados con anticoagulantes orales (sintrom o warfarina)³², mientras que el Factor VII activo recombinante es el tratamiento de elección de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia y presencia de inhibidores, pero también se han utilizado, fuera de ficha técnica, en otras coagulopatías adquiridas.

El factor VII activo recombinante (rFVIIa) (Novoseven ®) es otro fármaco hemostático potencialmente útil en cirugía. Inicialmente desarrollado para tratar pacientes hemofílicos con presencia de inhibidores, ha demostrado también su utilidad fundamentalmente en situaciones que cursan con sangrado incoercible, que no responden a las medidas quirúrgicas y médicas convencionales. Si bien son escasos los estudios aleatorizados en pacientes quirúrgicos, se ha demostrado su eficacia profiláctica y terapéutica en la prevención del sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, hepática, prostatectomía y politraumatismos³³.

En un pequeño estudio en pacientes sometidos a prostatectomía retropúbica, 36 pacientes recibieron una única dosis de rFVIIa (20 ó 40 μ g/kg), con lo que se redujeron un 50% las pérdidas sanguíneas y se eliminó la necesidad de transfusión, que fue requerida en el 60% de los pacientes que recibieron placebo³³.

En un estudio aleatorizado en 182 pacientes sometidos a trasplante hepático que recibieron rFVIIa (60-120 μ g/kg) no se observó reducción en los requerimientos transfusionales globales, pero se redujo en 8,4% la administración de concentrado de hematíes.

En un estudio en 20 pacientes sometidos a cirugía cardíaca no coronaria con circulación extracorpórea, la administración de rFVIIa (90 μ g/kg) tras el bypass redujo la necesidad de transfusión un 70%. En otro trabajo en 51 pacientes con hemorragia masiva tras cirugía cardíaca, también se observó un descenso significativo de las pérdidas sanguíneas y requerimientos transfusionales.

Un estudio controlado en pacientes con traumatismo cerrado se observó una reducción media de 2,6 unidades de concentrado de hematíes en el grupo que recibió rFVIIa^{33,34}.

Finalmente, en pacientes con hemorragia masiva de diferentes etiologías el rFVIIa consiguió reducir las pérdidas sanguíneas y los requerimientos transfusionales³⁵. La Figura 2 muestra un algoritmo para el uso juicioso de rFVIIa en el contexto de hemorragia quirúrgica incoercible.

Como para otros factores de coagulación, el uso de rFVIIa puede asociarse con serias complicaciones trombóticas, habiéndose descrito hasta en 7% de los casos, principalmente infarto de miocardio e ictus, por lo que su uso estaría contraindicado en pacientes con historia trombótica previa³⁶.

En conclusión, los datos disponibles indican que los antifibrinolíticos sintéticos, concentrado de factores del complejo protrombínico y rFVIIa son potentes agentes hemostáticos, eficaces en la profilaxis y tratamiento de la hemorragia masiva asociada a cirugía y otras coagulopatías adquiridas^{37,38}. Su administración será, en todo caso, individualizada considerando el riesgo trombo/hemorrágico del paciente.

Conclusión

El empleo apropiado de hemoderivados para minimizar la exposición del paciente a transfusión de sangre alogénica es más eficaz en el contexto de programas multidisciplinares activos, involucrando especialistas de diferentes campos (cirujano, hematólogo, anestesista), empleando estrategias que combinan una adecuada técnica quirúrgica, programas de ahorro de sangre pre, intra y postoperatoriamente y estrategias farmacológicas individualizadas. Todo ello sobre la base de que, en general, una política transfusional restrictiva es más beneficiosa que una estrategia liberal para minimizar los riesgos asociados a la transfusión sanguínea.

Bibliografía

- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yan TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004;44:1453-1462.
- American Association of Blood Banks, America's Blood Centers and American red Cross. Circular of information for the use of human blood and Blood Components. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks;2000.
- Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea (3º ed); 2006.
- Stover EP, Siegl LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24 institution study. *Anesthesiology* 1998;88:327-333.
- Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002;42:812-818.
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, for the Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trilas Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-417.
- Rao SV, Jollis JG, Harrington RA; Granger CB, Newby LJ, Armstron PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562.
- Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking towards the future. *Lancet* 2003;361: 161-169.
- Spahn DR, Casuult M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000;93:242-255.
- Goodnough LT, Shander A, Spivak JL, Waters JH, Friedman AJ, Carson JL, et al. Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient. *Anesth Analg*. 2005;101:1858-1861.
- Van der Linden P, De Hert S, Daper A, Trenchant A, Jacobs D, De Boelpaep C, et al. A standardized multidisciplinary approach reduces the use of allogeneic blood products in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2001;48:894-901.
- Goodnough LT, Shander A. Blood management. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:695-701.
- Hutchinson AB, Fergusson D, Graham ID, Laupacis A, Herrin J, Hillyer CD. Utilization of technologies to reduce allogeneic blood transfusion in the United States. *Transfus Med*. 2001;11:79-85.
- Goodnough LT, Monk TG, Brecher ME. Acute normovolemic hemodilution should replace the preoperative donation of autologous blood as a method of autologous-blood procurement. *Transfusion*. 1998 38:473-476.
- Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogeneic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;86:387-391.
- Goodnough LT, Monk TG, Sicard G, Satterfield SA, Allen B, Anderson CB, et al. Intraoperative salvage in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair: an analysis of cost and benefit. *J Vasc Surg*. 1996;24:213-218.
- Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med*. 1986;314:1233-1235.
- Paramo JA, Lecumberri R, Hernandez M, Rocha E. Alternativas farmacológicas a la transfusión sanguínea. ¿Que hay de nuevo? *Med Clin (Barc)*. 2004;122:231-236.
- Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100:599-604.
- Goodnough LT, Price TH, Parvin CA. The endogenous erythropoietin response and the erythropoietic response to blood loss anemia: the effects of age and gender. *J Lab Clin Med*. 1995;126:57-64.
- Goodnough LT, Monk TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. *N Engl J Med*. 1997;336:933-938.
- Goodnough LT, Marcus RE. Erythropoiesis in patients stimulated with erythropoietin: the relevance of storage iron. *Vox Sang*. 1998;75:128-33.
- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*. 2000;96:823-833.
- Leal R, Alberca I, Asuero S, Bóveda JL, Carpio N, Contreas E et al. Documento "Sevilla" de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (Supl 1):3-20.
- Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007;356:2301-2311.
- Levy JH. Pharmacological methods to reduce perioperative bleeding. *Transfusion* 2008; 48 (Suppl): 31S-38S.
- Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007;115:2801-2813
- Rocha E, Hidalgo F, Llorens R, Melero JM, Arroyo JL, Paramo JA. Randomized study of aprotinin and DDAVP to reduce postoperative bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*. 1994;90:921-927.
- Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education

- Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2006;354:353-365.
30. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, et al; Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2007;297:471-9.
 31. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fries S, MacAdams C, Murkin JM, et al, for the BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:2319-31.
 32. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2005;115:455-9.
 33. Mittal S, Watson HG. A critical appraisal of the use of recombinant factor VIIa in acquired bleeding conditions. *Br J Haematol* 2006;133:355-363.
 34. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008;48 (Supl1):2S-30S.
 35. Lecumberri R, Páramo JA, Hidalgo F, Feliu J, Iglesias R, Rocha E. Reducción de las necesidades transfusionales en hemorragias adquiridas graves mediante factor VII activo recombinante. *Med Clin (Barc)* 2005;125:252-253.
 36. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA.* 2006;295:293-8
 37. Shander A, Goodnough TL, Ratko T, Matuszewski MS, Cohn S, Diringer M, et al. Consensus recommendations for the off-label use of recombinant human factor VIIa (Novoseven®) therapy. *Pharm Ther* 2005;30:644-658.
 38. 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. *Critical Care* 2006; 10: R120.

