

2 Capítulo

Cirugía cardíaca

José Mateo Arranz

PUNTOS CLAVE

- La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) produce una marcada alteración del sistema hemostático.
- La hemostasia puede comprometerse más por la anemia y el uso de fármacos, la hemodilución y la presencia de disfunción plaquetaria e hiperfibrinólisis.
- La transfusión y la reintervención se asocian a peores resultados tras una cirugía cardíaca.
- El empleo de pruebas globales de hemostasia como la tromboelastometría puede producir disminución de las necesidades transfusionales, tasas de reintervención y mejorar los resultados de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es el balance entre la protección de la integridad del sistema vascular después de la lesión tisular y la fluidez de la sangre. El sangrado excesivo puede ocurrir por causas quirúrgicas, alteración de la hemostasia y, más frecuentemente, por combinación de ambas. La cirugía cardíaca es el paradigma de esta situación (1).

La incidencia de cardiopatías aumenta con el consecuente incremento de la demanda de cirugía cardíaca. Se calcula que en Europa se realizan más de 100.000 procedimientos por año. La mayoría de ellos requieren circulación extracorpórea (CEC) o *bypass* cardiopulmonar. Para posibilitar la cirugía, con frecuencia es necesario detener el corazón mediante diferentes métodos, como infundiendo una solución cardiopléjica fría por las coronarias con el fin de proteger la integridad cardíaca y también puede detenerse eléctricamente. Mientras, la función del corazón y los pulmones los realiza un dispositivo de CEC (Figura 1).

La cirugía cardíaca puede realizarse sin CEC en procedimientos poco invasivos, que no precisan detención del miocardio (2). Aunque se pensó que se disminuiría el riesgo de ictus, disfunción renal o pulmonar, las complicaciones cognitivas y la tasa de transfusiones, las posibles ventajas no han quedado claramente demostradas tras la realización de ensayos clínicos aleatorizados. Técnicamente es una cirugía más difícil y el riesgo de lesión cardíaca puede ser superior. Además, en algunos casos puede ser necesaria la conversión a una cirugía convencional. En la actualidad se utilizan los tres métodos. La cirugía cardíaca mínimamente invasiva se realiza en las coronarias anteriores mediante una incisión en la zona izquierda del

tórax para exponer el corazón, que se inmoviliza parcialmente con un dispositivo. Dado que la incisión es limitada, solo es factible en determinados pacientes en los que la arteria sea accesible y para casos concretos.

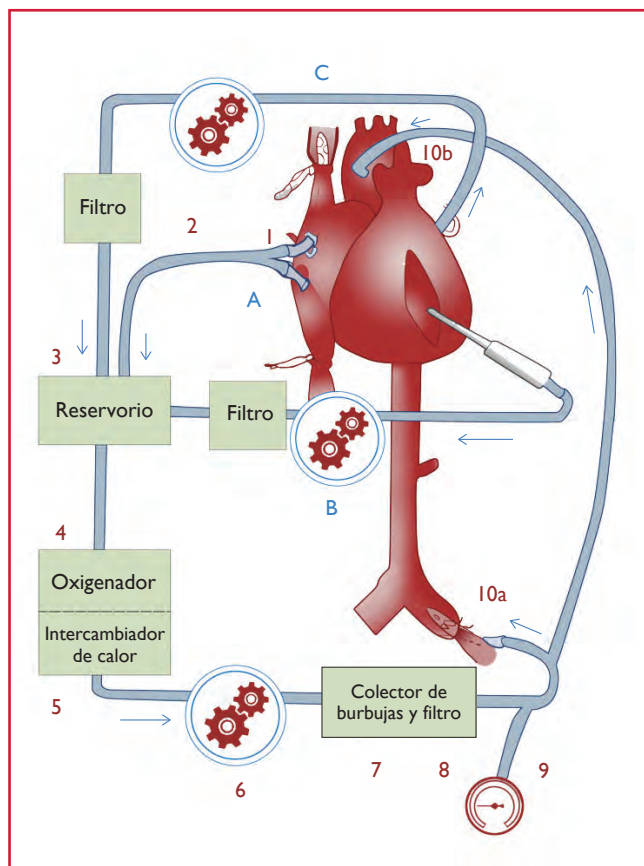


Figura 1. Ejemplo esquemático de circuito de bypass cardiopulmonar (CPB). La sangre drena por gravedad (o asistida por succión) (A) desde la vena cava (1) por la cánula venosa (2) hacia el reservorio venoso (3). La sangre desde el aspirador del campo quirúrgico y desde el ventrículo es bombeada (B y C) y después dreña en el reservorio venoso (3). La sangre venosa se oxigena (4), se ajusta la temperatura (5), se aumenta la presión a presión arterial (6), filtrada (7 y 8) e infundida dentro de la aorta (10b) o en la arteria femoral (10a). La presión arterial del circuito se controla (9) antes de la reinfusión.

Otra opción es la cirugía *off-pump*. Este procedimiento realiza una toracotomía convencional y se utiliza también un dispositivo para restringir el movimiento del corazón, lo que permite la reparación de más vasos. Los requerimientos transfusionales son inferiores, el riesgo de ictus o muerte es inferior y la estancia hospitalaria se reduce. Este abordaje sería conveniente en pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria importante o insuficiencia renal crónica. En algunos centros

muy especializados se realizan intervenciones asistidas por robot. En estas, el cirujano interviene mediante un robot sin necesidad de abrir toda la caja torácica (3).

ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL BYPASS CARDIOPULMONAR

El contacto de la sangre con superficies artificiales y la inflamación que se produce durante todo el procedimiento hacen que la hemostasia se active y se inicien las reacciones que llevan a la formación del coágulo. Para evitarlo es imprescindible utilizar anticoagulantes en el circuito extracorpóreo durante todo el procedimiento. La heparina es el anticoagulante de elección y se administra una dosis inicial de 300-400 UI/kg. La respuesta a la heparina se monitoriza mediante un tiempo de coagulación activado (*activated clotting time*, ACT) en sangre total, que debe ser superior a 400-480 segundos (4). El ACT se evalúa durante el procedimiento y si disminuye se administran dosis adicionales de heparina. Aunque no es mandatorio, al final de la CEC en la mayoría de los casos se administra protamina para revertir el efecto de la heparina.

En caso de que el uso de heparina esté contraindicado, existen opciones alternativas, aunque se utilizan en pocos pacientes. La causa más relevante de la contraindicación de la heparina es la trombocitopenia inducida por heparina causada por anticuerpos anti-PF4/heparina y se asocia a trombocitopenia y trombosis. En esta situación lo más recomendable es diferir la cirugía hasta que los anticuerpos hayan desaparecido, lo que suele ocurrir en unos 90 días. En caso de precisar cirugía urgente, la estrategia es utilizar un anticoagulante alternativo como bivalirudina, que se ha evaluado en ensayos clínicos. Las otras opciones se han probado en casos anecdóticos, como la plasmáferesis, la administración de inmunoglobulinas o el uso de bivalirudina como anticoagulante alternativo (4).

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Durante la circulación extracorpórea, la sangre se desvía desde la aurícula derecha (en otros casos desde la vena cava o vena femoral) y se retorna a la aorta, distal al clampado (en ocasiones a la arteria femoral, ápex o a otras arterias principales), permitiendo que el campo quirúrgico quede sin sangre (Figura 1). Durante este proceso se produce una activación de la fibrinólisis, se altera la función plaquetaria, se asocia trombocitopenia y se produce una reducción de factores de la coagulación debido al consumo y a la hemodilución (3).

La reducción del volumen en el circuito extracorpóreo, la mejora de las técnicas quirúrgicas, la recuperación de sangre del campo quirúrgico y el uso de antifibrinolíticos reducen la

necesidad de transfusión. Recientemente el manejo de las necesidades mediante evaluación de la hemostasia por técnicas tromboelastométricas en la cabecera del paciente (instrumentos *point of care*, o POC) ha producido una optimización de los hemoderivados necesarios dependiendo de la situación, según predomine la hiperfibrinólisis, la depleción de fibrinógeno y otros factores o la trombocitopenia (Figuras 2 y 3). Otra situación que contribuye es la propia anti-

coagulación con heparina necesaria para mantener el circuito extracorpóreo anticoagulado (4).

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DURANTE LA CIRUGÍA CARDIACA

Existen dos causas principales de sangrado periquirúrgico:

1. Sangrado quirúrgico, por lesiones anatómicas propias del procedimiento.
2. Sangrado no quirúrgico, por incompetencia hemostática secundaria a:
 - a. Repercusiones del procedimiento en la hemostasia.
 - b. Reversión incompleta de la heparina por la protamina.
 - c. Fármacos antiagregantes previos a la cirugía (como aspirina, clopidogrel, ticagrelor o prasugrel).
 - d. Insuficiente reversión de anticoagulantes que el paciente recibía con anterioridad.
 - e. Enfermedades hemorrágicas preexistentes.

La tasa crítica de pérdidas sanguíneas sería de 400-500 ml en la primera hora, seguido de 200-300 ml/hora.

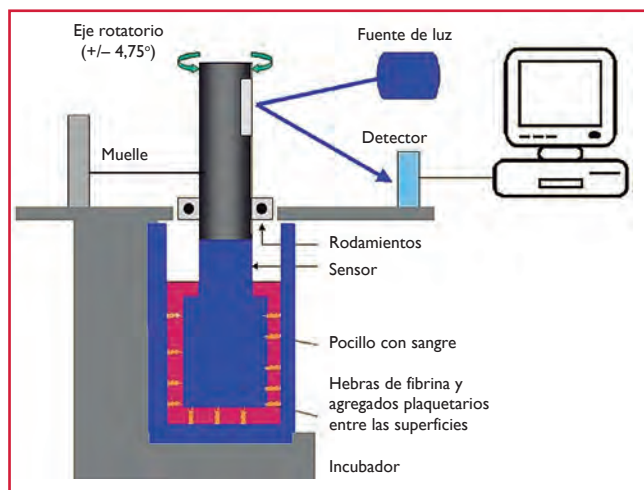


Figura 2. Funcionamiento de un test viscoelástico point of care. La sangre se introduce en un pocillo en el que hay un dispositivo rotatorio. Se induce la coagulación y a medida que esta se produce y el coágulo se forma, se produce un incremento de la viscosidad que produce oscilaciones en el eje sobre el que rota el dispositivo. Estas oscilaciones son detectadas por un sistema lumínico y después son cuantificadas y registradas en forma de gráfica.

COAGULOPATÍA TRAS BYPASS CARDIOPULMONAR

El sangrado excesivo se ha descrito en el 3-10 % de los pacientes tras cirugía cardíaca (5,6). Aunque en ocasiones

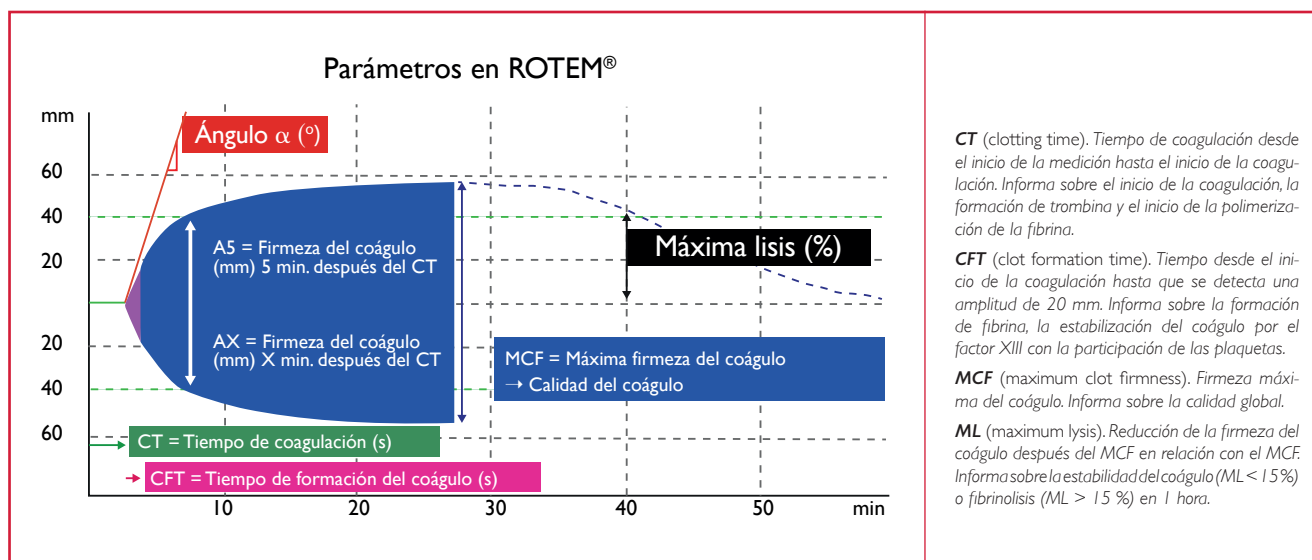


Figura 3 A. Parámetros obtenidos en un test viscoelástico, en este caso con ROTEM®.

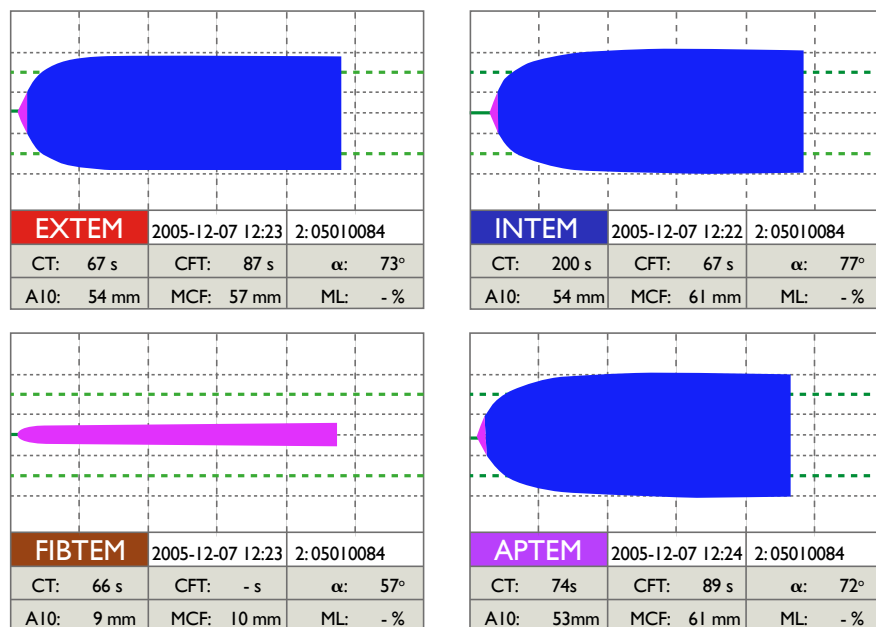


Figura 3 B. Hemostasia normal con diferentes test tromboelastométricos. EXTEM, que evalúa la vía extrínseca. Poco sensible a la heparina. INTEM, que evalúa la vía intrínseca y es sensible a la heparina. Ambos se influyen por la trombocitopenia y la concentración de fibrinógeno. FIBTEM es similar al EXTEM pero inhibiendo las plaquetas para evaluar el papel del fibrinógeno. APTEM, similar al EXTEM pero con aprotinina para inhibir la fibrinolisis. Si corrige los test previos, la alteración es por la existencia de hiperfibrinolisis.

existen lesiones quirúrgicas, la coagulopatía es la causa más frecuente de sangrado. La incidencia real es difícil de establecer dado que depende de su definición, del tipo de cirugía, técnica quirúrgica y de posibles alteraciones previas en la hemostasia del paciente. La hemorragia posquirúrgica y la coagulopatía causan un gran impacto en la morbilidad y mortalidad, ya que aumentan las necesidades de transfusión de hemoderivados, la tasa de reexploraciones quirúrgicas, complicaciones tromboembólicas, tiempo de intubación y prolongación del tiempo de estancia en cuidados intensivos (7). La severidad de la coagulopatía depende en gran medida del tiempo de CEC. Afecta a las vías procoagulantes y anticoagulantes. El profundo desequilibrio que se produce puede no reflejarse bien en los tiempos de coagulación rutinarios, como el tiempo de protrombina (TP) o de tromboplastina parcial activado (TTPa). En la actualidad la mayoría de las guías recomiendan esquemas transfusionales basados en la evaluación de la hemostasia mediante instrumentos POC, que han mostrado descensos en las tasas de reducción de la hemorragia, de transfusiones y de sus complicaciones, de la necesidad de reintervención, de la estancia en las unidades de críticos y de la mortalidad.

Pruebas de coagulación estándar en cirugía cardíaca

Los tests de coagulación estándar más habituales incluyen la determinación de TTPa, TP y niveles de fibrinógeno. En el contexto de la hemorragia aguda no son ideales porque los resultados se demoran entre 30 y 90 minutos. En cirugía cardíaca suelen estar alterados, aunque la generación de trombina puede estar conservada (8-9). Finalmente, el umbral de los valores anómalos de TP o TTPa para el soporte hemostático no ha sido definido en esta situación (10-12). Dadas estas limitaciones, se han propuesto distintas estrategias diagnósticas que idealmente evalúen la trombocitopenia y disfunción plaquetaria, la hiperfibrinolisis y la coagulopatía dilucional o por consumo.

Uso de POC

Una de las ventajas del uso de POC en el quirófano es reducir el tiempo de respuesta a las anomalías detectadas, bien sea

con fármacos, transfusión o reintervención. Diversos tests de coagulación se han descrito como útiles en cirugía cardíaca.

Tiempo de coagulación activado (ACT) (7)

El ACT es un test de coagulación en sangre total activada por el sistema de contacto (caolín o celite). Se utiliza para asegurar el efecto de la heparina durante la CEC, habitualmente manteniéndolo por encima de 400-480 segundos. El ACT es sensible a la heparina, deficiencia de factores, hipofibrinogenemia severa, niveles disminuidos de antitrombina, hipotermia, trombocitopenia y anemia (13). El exceso de protamina puede prolongarlo probablemente por inhibición del factor V por la protamina. Aunque existen otras técnicas para evaluar la heparina, el ACT es la manera más generalizada de evaluar la anticoagulación durante la cirugía cardíaca.

Existen otros instrumentos POC que evalúan TP, TTPa o fibrinógeno aunque en el contexto periquirúrgico pueden ser difíciles de interpretar.

Test viscoelásticos

Los test viscoelásticos en sangre total, como el ROTEM® o la tromboelastografía (TEG), han incrementado su popularidad dado que pueden evaluar los tiempos de coagulación, la trombocitopenia, la hipofibrinogenemia y la fibrinólisis de manera rápida (7,14). Pueden utilizarse durante la CEC porque uno de los reactivos contiene heparinasa; además, el objetivo final a evaluar es la polimerización de la fibrina y su interacción con las plaquetas, que no se evalúa mediante los test convencionales.

La técnica de los sistemas viscoelásticos consiste en recalcificar sangre citratada con diferentes activadores. Tras la recalcificación, la coagulación se inicia mediante factor tisular (EXTEM o rapid TEG) o mediante un activador del contacto (INTEM, caolín TEG). Después, las plaquetas se activan mediante la trombina generada, se forma fibrina y se polimeriza. A medida que se produce el coágulo y se incrementa la viscosidad de la sangre, el aumento de par de torsión se registra ópticamente (ROTEM®) o mecánicamente (TEG) y se representa mediante una gráfica característica (Figuras 2 y 3). Otros test incluyen el uso de heparinasa para evaluar si el trazado patológico se debe a la presencia de heparina o la adición de citocalasina D al EXTEM que inhibe las plaquetas y evalúa el fibrinógeno (FIBTEM). En el TEG se añade un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor IIb/IIIa para impedir la interacción del fibrinógeno con las plaquetas.

El FIBTEM puede utilizarse para estimar el fibrinógeno. Existe una buena correlación entre la firmeza máxima del

coágulo y el nivel de fibrinógeno, aunque puede estar influida por el hematocrito, la cifra de plaquetas elevada y niveles altos de factor XIII.

El uso de ROTEM® o TEG se ha demostrado útil en la reducción de la transfusión en cirugía cardíaca. Los algoritmos basados en TEG han mostrado superioridad sobre los basados en pruebas clásicas de laboratorio. En Europa existen algoritmos que promueven el uso de concentrados de factores, especialmente de fibrinógeno y complejo protrombínico, de manera precoz. Algunos estudios han mostrado una mejor eficacia de estas estrategias en la reducción de transfusión sanguínea, aunque se ha cuestionado el uso liberal de concentrado de factores por otros autores (15,16).

Evaluación de la función plaquetaria

La trombocitopenia es frecuente tras cirugía cardíaca y el recuento de plaquetas suele utilizarse para decidir la necesidad de transfusión, aunque no hay un umbral claro que se asocie con el sangrado en esta cirugía. El uso de algoritmos basados en tromboelastometría ha disminuido marcadamente el número de transfusión de plaquetas (16,17). No obstante, las plaquetas no solo son importantes en la hemostasia primaria, sino que aumentan la generación de trombina y la polimerización de la fibrina. Un umbral de $50 \times 10^9/l$ puede ser suficiente en ausencia de antiagregantes previos a la cirugía. Se ha sugerido que sería útil la evaluación de la función plaquetaria junto a la tromboelastometría, aunque no está claro si puede ayudar en cirugía cardíaca, ya que la mayoría de los instrumentos se han desarrollado para evaluar el efecto de fármacos (15,18). Aunque podrían ser de utilidad, las limitaciones de los sistemas disponibles actualmente hacen que su uso en la toma de decisiones sea poco frecuente en cirugía cardíaca.

MANEJO HEMOSTÁTICO Y DE COMPONENTES SANGUÍNEOS

El sangrado posquirúrgico y la necesidad de reintervención están relacionados con la morbilidad tras cirugía cardíaca. El soporte transfusional con hematíes y componentes plasmáticos puede contribuir por sí mismo a este incremento de complicaciones. La transfusión de plaquetas aumenta el riesgo de fallo multiorgánico y muerte. Existen complicaciones como el TRALI (lesión pulmonar aguda producida por transfusión) que es raro pero muy grave, reacciones transfusionales, sobrecarga hemodinámica, etc. Esto hace que se promueva la reducción de aporte de hemoderivados siempre que sea posible mediante distintas estrategias.

Preparación preoperatoria

La anemia es un marcador de resultados desfavorables después de cualquier tipo de cirugía. La mortalidad se incrementa de manera progresiva en función del grado de anemia (19). Hasta un tercio de los pacientes tributarios de cirugía presentan anemia, lo que puede incrementar la estancia hospitalaria y la mortalidad (20). Una medida eficaz es la optimización de las cifras de hemoglobina antes de la intervención, tratando la causa de la anemia siempre que sea posible.

Métodos farmacológicos

Los antifibrinolíticos, como la aprotinina o el ácido tranexámico, se han utilizado en este contexto. La aprotinina es un inhibidor de serinoproteasas inespecífico que inhibe la plasmina, calicreína y proteína C, y la trombina. Impide la activación plaquetaria bloqueando el PAR-1 y presenta propiedades antiinflamatorias. Mostró una gran eficacia en la reducción de sangre en aproximadamente dos tercios, aunque la identificación de eventos adversos como insuficiencia renal y un posible aumento de la mortalidad hizo que se abandonara su uso (21). El ácido tranexámico es un antifibrinolítico sintético que inhibe la interacción entre plasminógeno y fibrina a través de la unión a residuos lisina. No es tan eficaz como la aprotinina. Los antifibrinolíticos se han utilizado ampliamente en cirugía cardíaca. Revisiones sistemáticas de la bibliografía y metaanálisis no han encontrado mejoras significativas, aunque su uso puede ser útil en pacientes concretos. Otro de los fármacos que se ha propuesto para el control de la hemorragia es el factor VIIa recombinante. En cirugía cardíaca se ha observado que la administración rutinaria de FVIIa disminuye la hemorragia y la necesidad de transfusiones, aunque el alto coste y posibles cuestiones de seguridad limitan su uso a casos aislados (3).

En algunos centros se propone la administración de concentrado de complejo protrombínico en pacientes con prolongación de los tiempos de coagulación y sangrado en lugar de plasma fresco congelado. Aunque la respuesta puede ser buena, no se han realizado ensayos clínicos controlados que apoyen cuál es la mejor opción (3).

EVALUACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL PACIENTE

En pacientes que tienen prevista una cirugía cardíaca electiva, previamente debe realizarse una completa evaluación preoperatoria que incluya:

- Antecedentes de coagulopatías o de historia de sangrado que sugiera la presencia de una alteración de la hemostasia no diagnosticada.

- Evaluación de la medicación, en especial si recibe tratamiento antiagregante, anticoagulante, antiinflamatorios no esteroideos. Suspender siempre que sea posible con un periodo de seguridad adecuado.
- Antecedentes de problemas transfusionales previos.
- Creencias (rechazo a hemoderivados, por ejemplo, testigos de Jehová).
- Historia de hemorragias en cirugías previas.

CIRUGÍA URGENTE

Existen situaciones en las que los pacientes reciben antiagregantes o anticoagulantes y precisan una cirugía cardíaca urgente. Por ejemplo, la necesidad de revascularización coronaria quirúrgica tras un intento fallido de revascularización percutánea. Los pacientes en ese momento están bajo el efecto de la aspirina e inhibidores P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel). Esto hace que el riesgo de sangrado grave se incremente. Parece que si se puede realizar la cirugía tras 2 días, el riesgo no es tan elevado (3).

En el caso de los anticoagulantes, los antagonistas de la vitamina K pueden revertirse con vitamina K en horas o con complejo protrombínico si no hay tiempo. Entre los anticoagulantes orales directos, en caso necesario, solo existe disponible un agente reversor para dabigatran, el idarucizumab, que produce una reversión inmediata y duradera. Los inhibidores de factor Xa tienen un inhibidor específico, andexanet, pero aún no está disponible. En caso de hemorragia en pacientes con efecto de estos fármacos, el complejo protrombínico ha mostrado eficacia en esta situación.

CONCLUSIONES

En la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea existe una profunda alteración de los mecanismos hemostáticos que conlleva un aumento del sangrado y de las necesidades transfusionales. La estrecha monitorización de la hemostasia con POC, como los test tromboelastométricos y la utilización de algoritmos de decisión, ha mostrado que es una buena estrategia para disminuir la hemorragia, el uso de hemoderivados, la necesidad de reintervención, la estancia en las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad.

Esta compleja situación requiere un manejo especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bevan DH. A review of cardiac bypass haemostasis, putting blood through the mill. *Br J Haematol* 1999;104:208-19.
2. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EWL. Early outcome after off-pump vs on pump CABG, results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-6.

3. O'Shaughnessy D, Gill R. Cardiothoracic surgery. In: Key NS, Makris M, Lillicrap D, editors. *Practical Haemostasis and Thrombosis*. D. Chichester; West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc., 2017. p. 299-313.
4. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al.; The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology. Clinical Practice Guidelines-Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2018;105:650-62.
5. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:46-51.
6. 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.
7. Bolliger D, Tanaka KA. Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:386-96.
8. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010;113:1205-19.
9. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: a prospective observational study. *Thromb Res* 2010;126:e128-e133.
10. Gravlee GP, Arora S, Lavender SW, Mills SA, Hudspeth AS, Cordell AR, et al. Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1994;58:216-21.
11. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care* 2011;15:R239.
12. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11-28.
13. Levy JH, Sniecinski RM. Activated clotting times, heparin responses, and antithrombin: have we been wrong all these years? *Anesth Analg* 2010;111:833-5.
14. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice. *Transfus Med Rev* 2012;26:1-13.
15. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke A, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First line therapy with coagulation factor concentrates combined with Point-of-Care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91.
16. Fassl J, Matt P, Eckstein F, Filipovic M, Gregor M, Zenklusen U, et al. Transfusion of allogeneic blood products in proximal aortic surgery with hypothermic circulatory arrest: effect of thromboelastometry-guided transfusion management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1181-8.
17. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A; Surgical Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002066.
18. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47.
19. Musallam K, Tamim H, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1396-407.
20. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of preoperative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia* 2011;9:812-8.
21. Fergusson MHA, Hébert PC, Mazer D, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery: the BART Study. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.