



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**RESULTADOS CLÍNICOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA UTILIZANDO
RECUPERADOR DE CÉLULAS COMO SISTEMA DE AUTOTRANSFUSIÓN EN
CIRUGÍA CARDIACA DE BAJO RIESGO**

TESIS DOCTORAL

MARÍA ANTONIA PRIETO RODRIGO

MADRID 2009



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**RESULTADOS CLÍNICOS Y RESPUESTA INFLAMATORIA UTILIZANDO
RECUPERADOR DE CÉLULAS COMO SISTEMA DE AUTOTRANSFUSIÓN EN
CIRUGÍA CARDIACA DE BAJO RIESGO**

TESIS DOCTORAL

Doctorando

MARÍA ANTONIA PRIETO RODRIGO

Co-directores

JOSÉ MANUEL NUCHE-LÓPEZ BRAVO

GUILLERMO REYES COPA



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

EL DR. D. GUILLERMO REYES COPA CIRUJANO CARDIO VASCULAR COLABORADOR DOCENTE Y EL DR. D. JOSE MANUEL NUCHE LOPEZ-BRAVO, PROFESOR ASOCIADO DE CIRUGIA CARDIO VASCULAR, DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID.

CERTIFICAN:

Que el Trabajo de Investigación, base de Tesis Doctoral titulado “Resultados clínicos y respuesta inflamatoria, utilizando recuperador de células como sistema de autotrasfusión en cirugía cardíaca de bajo riesgo”, ha sido realizado por la Licenciada D^a. María Antonia Prieto Rodrigo bajo nuestra dirección, considerando los abajo firmantes, que el antes mencionado Trabajo reúne las condiciones que por Norma y Ley son exigibles para la colación del Grado de Doctor.

Dado en Madrid, a siete de septiembre de dos mil nueve.

Fdo:

Dr. Guillermo Reyes Copa

Dr. José Manuel Nuche Lopez-Bravo

AGRADECIMIENTOS

Tras finalizar de la presente Tesis Doctoral, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas y equipos que han posibilitado su realización.

A las doctoras Sara Guasch y Cecilia Muñoz, del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario de la Princesa, por ocuparse de todos los aspectos relativos a la inmunología. Sin su gran trabajo, esta tesis no hubiera podido realizarse.

A la doctora Lydia López, del Servicio de Neurología, por su apoyo, disponibilidad y trabajo constante.

A todo el equipo del quirófano de Cirugía Cardíaca, especialmente a las perfusionistas, por su implicación y dedicación al proyecto desde el comienzo.

Al Servicio de Cirugía Cardíaca, por su apoyo y confianza al ofrecerme la posibilidad de realizar el trabajo, y su ayuda en llevarlo a cabo.

A la Unidad de Cuidados Intensivos, por facilitar diariamente la recogida de muestras y el resto de trabajo diario que supuso este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación, por su colaboración y aliento constante en todo momento.

A Jose, por su trabajo, paciencia y ayuda incondicional y, sobre todo, por su ánimo a no rendirme en ningún momento.

Y por último, al Dr. Guillermo Reyes, director de este proyecto, por creer en él desde el principio y por su gran dedicación al mismo.

Gracias a todos

ABREVIATURAS

- ACT:** tiempo de activación del coágulo
- ANOVA:** análisis de la varianza
- ASC:** área de superficie corporal
- BCP:** *by-pass* cardio-pulmonar
- BIS:** índice biespectral
- BSA:** área de superficie corporal (*body surface area*)
- CATS:** *Continuous Autotransfusión System*
- CEC:** circulación extracorpórea
- CK:** creatín-kinasa
- CK-MB:** isoenzima miocárdica creatín-kinasa
- CPA:** célula presentadora de antígeno
- dl:** decilitros
- DDAVP:** d-amino, d-arginina vasopresina
- DO:** densidad óptica
- ECG:** electrocardiograma
- ELISA:** *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- EPO:** eritropoyetina
- EuroSCORE:** *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*
- FA:** fibrilación auricular
- FAP:** factor de activación plaquetaria
- FiO₂:** fracción inspirada de oxígeno
- FNT:** factor de necrosis tumoral
- g:** gramo
- HRP:** *horseradish peroxidase*
- Hto:** hematocrito
- HTLV:** virus de la leucemia humana de células T
- IAM:** infarto agudo de miocardio

IFN- γ : interferón gamma

IL: interleuquina

kg: kilogramo

l: litros

m²: metros cuadrados

mg: miligramos

min: minuto

ml: mililitros

mmHg: milímetros de mercurio.

nm: nanómetros

ng: nanogramos

ON: óxido nítrico

PAD: presión en aurícula derecha.

PANI: presión arterial no invasiva

PAPS: presión sistólica en arteria pulmonar

pg: picogramos

PMN: polimorfonucleares

rpm: revoluciones por minuto

SARS: síndrome respiratorio agudo severo

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TP: tiempo de protrombina

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada

U: unidades

μ : micras

μ g: microgramo

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

ÍNDICES

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1 Transfusiones en cirugía cardíaca	14
1.1.1 Antecedentes y estado actual	14
1.1.2 Efectos secundarios de las transfusiones	15
1.2 Estrategias de ahorro de sangre	18
1.2.1 Generalidades	18
1.2.2 Técnicas de ahorro de sangre	18
1.2.3 Recuperadores de células o “cell savers”	24
1.2.3.1 <i>Evolución histórica</i>	24
1.2.3.2 <i>Definición y aplicaciones</i>	25
1.3 La respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca	29
1.3.1 Circulación extracorpórea y la respuesta inflamatoria	29
1.3.2 Citoquinas	30
1.3.3 Manifestaciones clínicas y tratamiento	32
1.3.4 Respuesta inflamatoria y sistemas de ahorro de sangre	35
1.3.4.1 <i>Succión de cardiología</i>	35
1.3.4.2 <i>Recuperador de células</i>	36
1.4 Sistemas de ahorro de sangre y su repercusión sobre la respuesta inflamatoria.	
Estado actual y justificación del estudio	36

2. HIPÓTESIS	38
3. OBJETIVOS	40
4. METODOLOGÍA	42
4.1 Selección de pacientes	43
4.1.1 Criterios de inclusión.....	44
4.1.2 Criterios de exclusión.....	44
4.2 Manejo anestésico perioperatorio	46
4.2.1 Manejo anestésico perioperatorio.....	46
4.2.2 Manejo farmacológico y protocolos de anticoagulación.....	47
4.2.3 Protocolos de autotransfusión.....	48
4.2.3.1 <i>Grupo de pacientes con recuperador de células</i>	48
4.2.3.2 <i>Grupo control</i>	48
4.3 Recogida y análisis de muestras	50
4.3.1 Análisis inmunológico	50
4.3.2 Análisis hematológico.....	54
4.4 Valoración clínica	55
4.5 Análisis estadístico	58
4.6 Aspectos éticos	58
5. RESULTADOS	60
5.1 Características clínicas y distribución de los pacientes	61
5.2 Resultados quirúrgicos	69
5.3 Necesidades transfusionales	72

5.4 Respuesta inflamatoria	77
6. DISCUSIÓN	94
6.1 Introducción	95
6.2 Características demográficas de la muestra	97
6.3 Determinación del riesgo quirúrgico	99
6.4 Morbimortalidad	101
6.5 Sangrado	103
6.6 Necesidades transfusionales	104
6.7 Respuesta inflamatoria	107
6.7.1 Variaciones globales de las citoquinas	108
6.7.2 Citoquinas en los sistemas del recuperador y de succión de cardiotoromía	115
6.7.3 Citoquinas en pacientes sin y con recuperador	117
6.7.4 Limitaciones del estudio	122
7. CONCLUSIONES	123
8. BIBLIOGRAFÍA	125
9. ANEXOS	137

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Efectos secundarios descritos de las transfusiones en cirugía cardíaca17

Tabla 2. Técnicas intraoperatorias de ahorro de sangre en cirugía cardíaca22

Figura 1. Esquema que muestra las estrategias de ahorro de sangre actualmente disponibles en cirugía cardíaca20

Figura 2. Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la producción de la respuesta inflamatoria en las intervenciones con CEC34

2. HIPÓTESIS

3. OBJETIVOS

4. METODOLOGÍA

Figura 1. Equipo de circulación extracorpórea utilizado en los pacientes49

Figura 2. Sistema recuperador de células utilizado en los pacientes del grupo RC49

Figura 3. Esquema que muestra las distintas fases de la técnica ELISA52

Figura 4. Adición de la solución de parada (paso 7)53

Figura 5. Curva de concentración de IL-12 (p40) en función de la densidad óptica53

5. RESULTADOS

Tabla 1. Características clínicas de todos los pacientes incluidos en el estudio	62
Tabla 2. Características clínicas de los pacientes del grupo recuperador (grupo RC) y el grupo control (grupo Co)	65
Tabla 3. Distribución de los tipos de cirugía en ambos grupos	67
Tabla 4. Estudio analítico preoperatorio de ambos grupos	68
Tabla 5. Resultados quirúrgicos en el total de pacientes y en ambos grupos	70
Tabla 6. Complicaciones quirúrgicas y su distribución en ambos grupos	71
Tabla 7. Características de los pacientes que precisaron transfusión de concentrados de hematíes y de los que no precisaron	74
Tabla 8. Necesidades transfusionales según el tipo de cirugía practicada	76
Figura 1. Distribución de los pacientes según el procedimiento quirúrgico realizado	63
Figura 2. Distribución de la transfusión de concentrados de hematíes en los dos grupos de pacientes en los distintos momentos perioperatorios	72
Figura 3. Diagrama de barras de error de los niveles de IFN- γ en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación	78
Figura 4. Diagrama de barras de error de los niveles de p40 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación	79

Figura 5. Diagrama de barras de error de los niveles de IL-8 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación.	
Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación	80
Figura 6. Diagrama de barras de error de los niveles de IL-1 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación	81
Figura 7. Diagrama de barras de error de los niveles de IL-6 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación	82
Figura 8. Distribución de los niveles de citoquinas a lo largo del periodo perioperatorio, en pg/ml (valores de mediana)	83
Figura 9. Concentración de las distintas ILs en los reservorios del recuperador celular y el aspirador de bomba	84
Figura 10. Representación de los niveles de IL-6 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación	87
Figura 11. Representación de los niveles de IL-1 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación	88
Figura 12. Representación de los niveles de IL-8 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación	89
Figura 13. Representación de los niveles de p40 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación	90

Figura 14. Representación de los niveles de IFN- γ en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación	91
Figura 15. Distribución de los distintos componentes de la serie blanca en el tiempo (mediana)	92
Figura 16. Representación de los niveles de monocitos en los pacientes a lo largo de los distintos períodos de determinación de muestras	93

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. BIBLIOGRAFÍA

9. ANEXOS

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Transfusiones en cirugía cardíaca

1.1.1 *Antecedentes y estado actual*

Una característica importante de las intervenciones de la cirugía cardíaca es el alto requerimiento de utilización de hemoderivados. Los índices de transfusión sanguínea en estos pacientes siguen siendo muy elevados, a pesar de los importantes avances en las técnicas perioperatorias de ahorro de sangre. Se estima que del 16 al 20% del total de las transfusiones que se realizan en los Estados Unidos son pacientes intervenidos de cirugía coronaria^{1,2}. Esta cifra llega hasta el 40% en países como Australia³ y hasta el 64% en algunos países de Europa⁴. De hecho, aproximadamente el 10% de los 3,2 millones de concentrados de hematíes consumidos en Estados Unidos están dirigidos a pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria⁵.

Sin embargo, la disponibilidad de transfusiones es un factor limitante de muchos procedimientos quirúrgicos. Mientras que el número de donaciones disminuye o se mantiene estable en el mejor de los casos, el incremento de intervenciones agresivas reduce la disponibilidad de hemoderivados⁶. En la actualidad, existe gran controversia sobre la conveniencia de transfundir, no sólo a los pacientes en cirugía cardíaca, sino en todo tipo de intervenciones quirúrgicas en general, y sobre si la presencia de valores reducidos de hematocrito y su corrección mediante la transfusión sanguínea tienen una influencia real sobre el pronóstico. Esto se refleja en la amplia variabilidad existente en el umbral hematocrito de transfusión y en la tasa de transfusiones realizadas, no sólo

entre centros hospitalarios de distintos países, sino dentro de un mismo entorno sanitario e, incluso, en el umbral transfusional de hematocrito dentro de un mismo hospital^{7,8}.

1.1.2 Efectos secundarios de las transfusiones

Actualmente se discute el uso de las transfusiones generalizadas, fundamentalmente debido a la cada vez más escasa disponibilidad de hemoderivados. Además, mientras que los beneficios clínicos de las transfusiones no han sido demostrados de forma concluyente hasta la fecha, las evidencias de los efectos secundarios de la transfusión sanguínea son cada vez mayores⁹. Numerosos estudios han demostrado que la transfusión de concentrados de hematíes en pacientes sometidos a cirugía cardíaca supone un factor de riesgo de mayor morbimortalidad postquirúrgica inmediata y a largo plazo (incluso hasta 5 años tras la intervención)¹⁰, ya que asocia una elevada incidencia de complicaciones (*Tabla 1*), tanto infecciosas (infecciones respiratorias, de la herida quirúrgica, septicemia), como de morbilidad por hipoperfusión e isquemia en distintos órganos (miocardio, cerebro, riñones), y de neoplasias, así como un aumento de la estancia media y del gasto hospitalario^{7,11}. Además, en estos pacientes se produce un importante aumento de la respuesta inflamatoria, aunque se ha demostrado que este hecho no sólo se halla condicionado por la transfusión sino también por la propia intervención quirúrgica¹². Aunque se han desarrollado tratamientos médicos para intentar reducir algunas de estas complicaciones (p.ej., inactivación química de patógenos, deplección de células de la serie blanca), se están describiendo cada vez con mayor frecuencia otros potenciales problemas asociados a la transfusión (daño pulmonar agudo por transfusión, inmunomodulación, fallo multiorgánico) y también se están identificando nuevos agentes patógenos

transmisibles por hemoderivados [(variante del virus de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ), síndrome respiratorio agudo severo (SARS), virus de la gripe aviar)]¹¹. Por último, las transfusiones de sangre también pueden limitar de manera importante la adecuada capacidad de manejar hemodinámicamente estos pacientes con sangrado y anemia¹³. Recientemente, se han publicado diversos estudios que describen un aumento de mortalidad asociado a la transfusión de hemoderivados^{7,9,10}, especialmente en los pacientes sometidos a cirugías de by-pass aorto-cornarios¹⁴.

Tabla 1. Efectos secundarios descritos de las transfusiones en cirugía cardíaca

Infecciones

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Hepatitis A

Hepatitis B

Hepatitis C

Virus de la leucemia humana de células T (HTLV) I y II

Parvovirus B19

Infección bacteriana

Reacciones inmunológicas

Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas

Reacciones transfusionales anafiláticas

Incompatibilidad AB0

Hemólisis aguda y diferida

Muerte

Lesión mediada por leucocitos en órganos diana

Daño pulmonar agudo por transfusión

Púrpura post-transfusional

Errores en el manejo de las transfusiones

Errores en el cribaje de los donantes (malaria, *T cruzi*, babesiosis, ECJ)

Errores en el manejo de las transfusiones

1.2 Estrategias de ahorro de sangre

1.2.1 Generalidades

En base a lo anteriormente expuesto, cada vez resulta más cuestionado el beneficio clínico de la transfusión generalizada en los pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca. La adopción de medidas de transfusión restrictivas y el avance en el desarrollo de técnicas perioperatorias de ahorro en el consumo de sangre constituyen actualmente una prioridad en la estrategia anestésica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca¹⁵. Se estima que la aplicación de las medidas de ahorro de sangre disponibles en las intervenciones de cirugía cardíaca podría reducir hasta en una 75% el número de transfusiones innecesarias^{2,16}. No obstante, en el medio sanitario occidental estas técnicas (al igual que las transfusiones) se utilizan de forma muy variable, no sólo entre diferentes países sino entre distintos centros de un mismo país. Ello podría sugerir, tanto diferencias en la práctica perioperatoria como un posible uso inapropiado de estos métodos en muchos de los casos⁸. Para muchos autores, la estrategia más idónea consiste en la elección en cada caso de la técnica de ahorro de sangre más adecuada.

1.2.2 Técnicas de ahorro de sangre

El ahorro de sangre es un concepto global que hace referencia a todas las estrategias posibles encaminadas a reducir la exposición del paciente a los componentes alogénicos de la sangre¹⁷. Los métodos que permiten reducir las pérdidas sanguíneas intraoperatorias incluyen técnicas quirúrgicas específicas, la utilización de fármacos antifibrinolíticos, diversas prácticas anestésicas encaminadas a conseguir el perfil

hemodinámico más estable durante la intervención¹⁸ y medidas más específicas como la autotransfusión (*Figura 1*). Estudios recientes han demostrado que las técnicas de ahorro de sangre en cirugía cardíaca son efectivas para disminuir el uso perioperatorio de sangre y de productos sanguíneos alogénicos. Sin embargo, las técnicas de ahorro de sangre son múltiples, variadas, y en muchas ocasiones costosas. Por ello, no pueden utilizarse por igual en todos los pacientes, sino que deben ajustarse a las necesidades individuales en cada caso. Además, deben ser utilizadas de forma rutinaria por un equipo compuesto por personal especializado, ya que abarcan un amplio espectro que incluyen desde fármacos hasta técnicas quirúrgicas^{19, 20}.

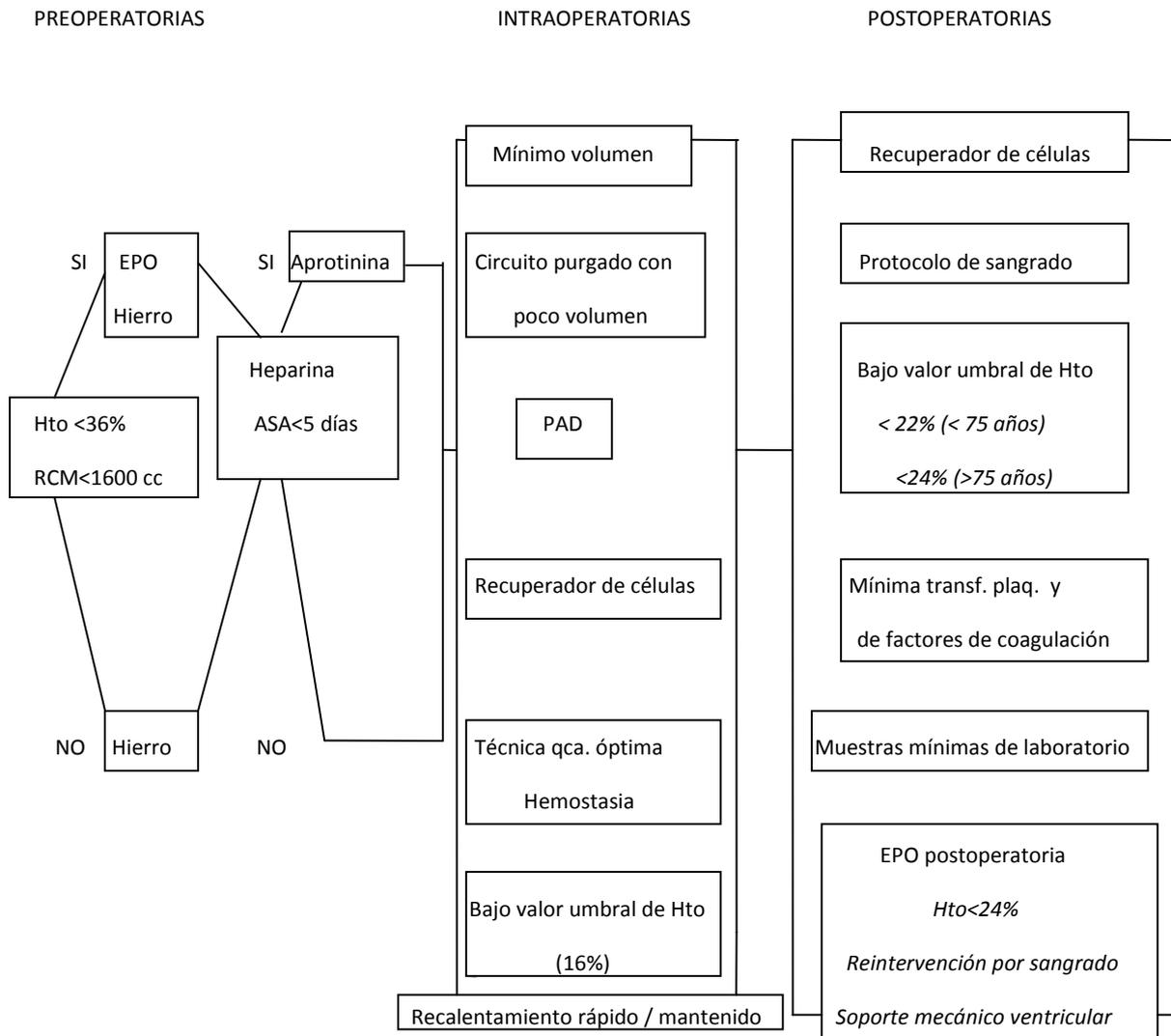


Figura 1. Esquema que muestra las estrategias de ahorro de sangre actualmente disponibles en cirugía cardíaca.

EPO: Eritropoyetina; PAD: Presión en aurícula derecha; Hto: Hematocrito

Una correcta planificación preoperatoria y un plan perioperatorio coordinado pueden permitir, no sólo utilizar la técnica de ahorro de sangre más adecuada en cada caso, sino también que sus beneficios para el paciente se extiendan durante todo el periodo perioperatorio.

Basándose en la evidencia actual, los protocolos de ahorro de sangre deberían centrarse en los pacientes de alto riesgo, ya que es este grupo de pacientes quien se va a beneficiar con mayor probabilidad de los mismos. Las técnicas de ahorro de sangre actualmente disponibles que han demostrado su utilidad son:

1. Fármacos que aumentan el volumen preoperatorio de sangre (p.ej., eritropoyetina) o reducen el sangrado postoperatorio (p.ej., antifibrinolíticos).
2. Dispositivos que permiten conservar la sangre (p.ej., métodos intraoperatorios de ahorro de sangre).
3. Intervenciones que protegen la propia sangre del paciente del estrés quirúrgico (p.ej., predonación autóloga y dilución normovolémica),
4. Algoritmos consensuados específicos de cada institución.
5. Un abordaje multidisciplinar que combina todas las modalidades anteriores²¹.

En la *Tabla 2* se muestran las distintas técnicas intraoperatorias de ahorro de sangre disponibles actualmente.

Tabla 2. Técnicas intraoperatorias de ahorro de sangre en cirugía cardíaca

Hemodilución normovolémica aguda

Antes de la incisión quirúrgica y/o antes de pérdida de sangre cuantiosa

Promover la diuresis

Hemodilución hipervolémica

Técnica quirúrgica adecuada

Meticulosidad

Agentes hemostásicos

Mantenimiento de normotermia

Agentes farmacológicos

Antifibrinolíticos

Aprotinina

d-amino, d-arginina vasopresina (DDAVP)

Factor VIIa recombinante

Anestesia hipotensiva

Circulación extracorpórea

Acortamiento de los tubos del sistema

Volumen principal de purgado pequeño

Retransfusión de la mayor sangre posible en el circuito antes de terminar la circulación extracorpórea

Hemofiltración

Promover la diuresis

Normotermia post-BCP

Autotransfusión

Recuperador de células

Purgado de sangre recuperable en salino normal

Aspiradores coronarios (succión de cardiotoromía)

Monitorización de la coagulación para terapia transfusional guiada por laboratorio

Concentración de heparina

Dosis de protamina

Monitorización de la coagulación

ACT

TP / TTPA / plaquetas / fibrinógeno

Tolerancia a la anemia

Elevar el umbral de transfusión

Mantener la volemia con soluciones coloides artificiales

Mantener la euvolemia

Aumentar la FiO_2

“Sustitutos” de sangre

Transportadores de hemoglobina basados en el oxígeno

1.2.3 *Recuperadores de células o “cell savers”*

1.2.3.1 *Evolución histórica*

Los primeros ensayos con autotransfusión de sangre se remontan a principios del siglo XIX. En 1818, James Blundell fue el primero en exponer unos ensayos de transfusión eficaces en perros y sugirió la reinfusión de hemorragias autólogas. En 1874, James Highmore propuso la reinfusión de las hemorragias postparto. Jonh Duncon extrajo en 1886 la sangre de una pierna amputada a un paciente y se la devolvió a través de una vena femoral. Durante la II Guerra Mundial fue creciendo rápidamente la presencia de los bancos de sangre gracias al descubrimiento de los grupos sanguíneos, los agentes anticoagulantes y la conservación de la sangre, dejando en un segundo plano las técnicas de transfusión autóloga. Fue a raíz de la guerra de Vietman, debido a los problemas de abastecimiento de sangre, cuando se reavivó de nuevo el interés por las autotransfusión. Así, en 1968 G. Klebanoff escribió sobre un método sencillo para devolver hemorragias intraoperatorias al paciente²².

La autotransfusión o transfusión de sangre autóloga con recuperador de células o *cell saver* fue desarrollada en los años 70 en los Estados Unidos, como respuesta al rápido y creciente desarrollo de las intervenciones de cirugía cardíaca durante aquella década. Durante los años siguientes su uso recibió un importante impulso debido a la aparición del SIDA y a la ley Paul Gann, que establecía la obligatoriedad de los hospitales de ofrecer alternativas a la transfusión alogénica a aquellos pacientes que lo requirieran. En el Reino Unido y en Europa en general, el recuperador de células tardó mucho más tiempo en ser aceptado como un tratamiento de uso rutinario y estar disponible en la mayoría de los centros sanitarios. Su principal impulso lo recibió entre 1995 y 1998, de la mano de dos reuniones de consenso sobre transfusiones autólogas

del *Royal College of Physicians* y de un protocolo para la mejora de los estándares de transfusión del departamento de salud del gobierno británico²³. Sin embargo, la relación coste-efectividad de esta técnica siempre ha sido motivo de debate desde el principio. En los últimos tiempos y, debido a que las medidas necesarias para reducir el riesgo de transmisión de la variante del virus de Creutzfeldt-Jakob han encarecido progresivamente el coste de las transfusiones alogénicas, la balanza del coste y el beneficio ha acabado por inclinarse del lado del recuperador de células²⁴.

1.2.3.2 Definición y aplicaciones

Hoy en día, el ahorro de sangre mediante la utilización del recuperador de células es una terapia ampliamente extendida que permite la conservación de sangre alogénica durante la cirugía. En rasgos generales, consiste en la reinfusión al paciente de su propia sangre, recogida durante la intervención en el campo quirúrgico²⁵.

El recuperador de células o *cell-saver* es un dispositivo utilizado fundamentalmente para la autotransfusión intra- o postoperatoria de hematíes en determinadas intervenciones quirúrgicas en las que existe riesgo de sangrado importante (más del 20% de la volemia)²⁶. El proceso consiste, en primer lugar, en la recogida de sangre procedente del campo quirúrgico y su mezcla inmediata con heparina para prevenir su coagulación. A continuación, esta sangre heparinizada se pasa a través de un filtro de 25 μ . hacia un reservorio. Una vez se ha recolectado el volumen suficiente desde dicho reservorio, la sangre es sometida a un centrifugado diferencial que separa y lava los hematíes en suero fisiológico. El remanente del contenido (plasma, plaquetas, factores de coagulación, hemoglobina libre, heparina, leucocitos y restos del campo

quirúrgico) se deshecha. Los glóbulos rojos y su solución salina (con un hematocrito de aproximadamente el 55%) se bombean hacia una bolsa de reinfusión⁵.

El objetivo de este método es el aprovechamiento de la sangre del paciente procedente del campo quirúrgico, fomentando así el ahorro de unidades alogénicas y evitando los riesgos asociados a la transfusión de sangre de banco.

Los recuperadores de células más utilizados actualmente son:

- Brat II (*Cobe*[®])
- Cell Saver 5 (*Haemonetics*[®])
- Sequestra 1000 y Autolog (*Medtronic*[®])
- Compact Advace (*Dideco*[®])
- OrthoPAT y CardioPAT (*Haemonetics*[®])
- CATS (*Fresenius*[®])

El sistema CATS (*Continuous Auto Transfusion System*) funciona según el principio de la centrifuga de paso y es comparable a los sistemas de hematoforesis utilizados en los bancos de sangre. Es un sistema continuo de autotransfusión en el que las diferentes fases de preparación de la sangre transcurren de manera simultánea, resultando en un flujo continuo de células sanguíneas (en la extracción de la sangre del reservorio estéril, en la preparación en la cámara de lavado y en la extracción de la bomba hacia la bolsa para la reinfusión directa al paciente). Por ello, además de permitir una mayor eliminación de partículas grasas, posibilita la reinfusión de pequeñas

cantidades de sangre sin necesidad de esperar el tiempo necesario para la realización del ciclo (de 4 a 6 minutos).

La autotransfusión con recuperador de células se indica frecuentemente en intervenciones de cirugía cardíaca^{27,28}, vascular, ortopédica de cadera y columna, y en cirugía de trasplante hepático.

Diversos estudios han analizado la utilidad del recuperador como ahorrador de hemoderivados en la cirugía cardíaca convencional con circulación extracorpórea. Dos ejemplos son el estudio randomizado realizado en el 2001 por el grupo de Dalrymple-Hay²⁹ y posteriormente, en el 2006 por Niranjan y col.³⁰.

Estos autores y otros han descrito que, en comparación con los pacientes que fueron operados sin ninguna técnica de ahorro de sangre, la autotransfusión mediante el uso del recuperador de células en las intervenciones de cirugía coronaria disminuye significativamente tanto del número de pacientes que requieren transfusiones alogénicas de concentrados de hematíes o de productos de la coagulación, como el promedio de unidades de hematíes requeridos durante dichas cirugías³¹.

En la guías de la Sociedad Americana de Anestesiología Cardiorácica se detallan las estrategias para el ahorro de sangre en cirugía cardíaca. En dichas guías, el uso del recuperador se destaca como una estrategia clase I y con un nivel de evidencia A en todos los pacientes, excepto en caso de neoplasia maligna o infección²¹.

Sin embargo, un aspecto importante a considerar es la relación coste-efectividad de este sistema. Aunque algunos estudios de costes en el ámbito hospitalario sí recomiendan el uso rutinario de estos dispositivos, otros autores han descrito que si se realiza una cuidadosa hemostasia intraoperatoria en los pacientes con bajo riesgo de

sangrado quirúrgico, el recuperador puede no ser una medida efectiva en relación a su coste (coste-efectiva)²¹.

En cualquier caso, su efectividad no sólo dependerá del procedimiento y la técnica quirúrgica utilizados, sino también de las limitaciones intrínsecas de cada paciente, el entorno sanitario y los costes globales generados por la intervención. Klein y col.³² han descrito recientemente que, en un determinado subgrupo de pacientes (pacientes sometidos a una primera cirugía cardíaca no urgente), el uso del recuperador no supone una medida coste-efectiva, y no disminuye el número de transfusiones alogénicas en los pacientes de este grupo.

A pesar de sus ventajas, la autotransfusión no está exenta de ciertas complicaciones relacionadas con su uso, entre las cuales se incluyen: posible aumento de la respuesta inflamatoria sistémica después de la retransfusión (aunque en menor grado que lo descrito con las transfusiones de sangre autóloga), trastorno de la coagulación postoperatorio, aumento del riesgo de embolismo graso y gaseoso (con las posibles secuelas neurológicas asociadas) y fallo multiorgánico³⁰.

1.3 La respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca

1.3.1 *Circulación extracorpórea y la respuesta inflamatoria*

La era moderna de la cirugía cardíaca comenzó con la introducción de la circulación extracorpórea a principios de la década de los 50. Aunque se ha constituido en una técnica indispensable en la mayoría de las operaciones a corazón abierto, está demostrado que su realización asocia invariablemente una respuesta inflamatoria sistémica que, en mayor o menor grado, tiene repercusiones para los pacientes³³.

La circulación extracorpórea (CEC) o by-pass cardiopulmonar (BCP) es una técnica que permite extraer la sangre del cuerpo durante la intervención, para ser posteriormente reintroducida. Se requiere este sistema para tener un campo exangüe y proteger al corazón. Aunque el proceso de activación de la respuesta inflamatoria no es exclusivo de la cirugía cardíaca, se ha descrito que la utilización del mencionado BCP en estas intervenciones asocia ineludiblemente un aumento de esta respuesta en los pacientes.

Se han descrito muchos factores asociados a la realización de la CEC que son capaces de inducir una respuesta inflamatoria. La activación aguda de esta respuesta es un proceso extremadamente complejo, y se produce por mecanismos tanto relacionados con material quirúrgico (exposición de la sangre a las superficies artificiales no fisiológicas del circuito extracorpóreo), como no relacionados con dicho material (el propio trauma quirúrgico³⁴, mecanismos de isquemia y reperfusión en los órganos, variaciones en la temperatura corporal, y liberación de endotoxinas).

Son muchos los mediadores implicados en la respuesta inflamatoria, y en la mayor parte de los casos éstos ejercen un efecto sinérgico entre ellos, amplificando el resultado de dicha respuesta. Entre estos mediadores se incluyen la activación del complemento (fundamentalmente a través de factores C3a y C5a), la liberación de citoquinas [interleucina (IL)-1, IL-6, IL 8, IL 10, IL2 y TNF)], la activación leucocitaria con expresión de moléculas de adhesión y la producción de varias sustancias incluyendo radicales libres de oxígeno, metabolitos del ácido araquidónico, factor de activación plaquetaria (FAP), óxido nítrico y endotelinas. Algunos de los efectos fisiopatológicos resultantes son la extravasación leucocitaria, la peroxidación lipídica, el edema y la muerte celular³⁵.

1.3.2 Citoquinas

Las citoquinas son proteínas reguladoras segregadas principalmente por las células fagocíticas mononucleares (monocitos) y otras células presentadoras de antígenos (CPAs), aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares, células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo. Están implicadas en prácticamente todo tipo de reacciones inmunológicas e inflamatorias, incluyendo la inmunidad natural, la presentación de antígenos, la diferenciación de la médula ósea, el reclutamiento celular y la expresión de moléculas de adhesión. Una vía importante de producción de citoquinas es el procesamiento de los antígenos por medio de las células presentadoras de antígenos (CPAs) y su presentación a los linfocitos T colaboradores (*T-helper*). Por otro lado, los monocitos también son inducidos a liberar citoquinas a través del sistema de la respuesta inmune innata, utilizando receptores que reconocen componentes de patógenos extraños para el organismo³⁶. Las citoquinas principalmente

producidas por los monocitos son las implicadas en la generación de la respuesta inflamatoria en los pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca con CEC e incluyen el factor de necrosis tumoral (FNT) y varias interleukinas como la IL1, IL-6, IL-8, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23³⁷, y el interferón gamma (IFN- γ)³⁸.

La liberación de citoquinas en estos pacientes puede ser inducida por diversos factores fisiopatológicos incluyendo los fenómenos de isquemia y reperfusión, la activación del complemento, la liberación de endotoxinas y el efecto de otras citoquinas. En muchos estudios se han observado niveles elevados de factor de necrosis tumoral tipo α (FNT- α) durante y después de la cirugía con CEC. La CEC se ha asociado aún de manera más consistente con la producción de IL-6 e IL-8. Se han correlacionado los niveles de estas citoquinas pro-inflamatorias con la duración de la isquemia cardíaca durante la CEC³⁹. También se ha sugerido que el FNT- α podría contribuir a la aparición de disfunción miocárdica e inestabilidad hemodinámica tras la CEC⁴⁰. Los niveles elevados de IL-6 se han asociado con disfunción cardíaca tras la CEC, aunque los efectos hemodinámicos directos de esta citoquina son dudosos⁴¹. La IL-8 es un potente atrayente químico de neutrófilos, y podría jugar un papel en la lesión pulmonar asociada al secuestro leucocítico pulmonar. La liberación de citoquinas pro-inflamatorias también podría contribuir a la instauración de un fallo multiorgánico⁴².

Sin embargo, conviene mencionar la liberación de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 durante el BCP, ya que la IL-10 podría desempeñar un papel protector al suprimir la producción de citoquinas pro-inflamatorias^{43,44}. Este balance de actividad pro-inflamatoria y anti-inflamatoria puede ser importante a la hora de determinar la extensión de la respuesta inflamatoria y la evolución clínica de los pacientes. La fuente orgánica de citoquinas también presenta algún interés. En estudios recientes se ha

observado que el miocardio es una importante fuente de FNT- α , IL-6 e IL-8⁴⁵, mientras que la IL-10 se origina fundamentalmente en el hígado.

En otros estudios se ha relacionado el aumento de los niveles de otras citoquinas asociadas a la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca, como la IL-12, IL-23³⁷ y IL-17⁴⁶ y el IFN- γ ³⁸, en pacientes con arteriosclerosis coronaria, entidad que no deja de ser una forma de proceso inflamatorio crónico regulada por un subtipo de linfocitos T⁴⁷. Además, se ha descrito que la IL-17 y el IFN- γ se elevan de forma concomitante en estos pacientes⁴⁸.

Por otra parte, la IL-17 también presenta niveles elevados en los pacientes sometidos a tratamientos de revascularización no quirúrgicos por síndrome coronario agudo⁴⁶. Sin embargo, ningún estudio hasta ahora ha incluido determinaciones de IL-17 en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, para determinar su hipotética elevación en estos casos como parte del síndrome de respuesta inflamatoria antes descrito.

1.3.3 Manifestaciones clínicas y tratamiento

El espectro de manifestaciones clínicas producido en la respuesta inflamatoria asociada a cirugía cardíaca es extremadamente variable, habiéndose descrito desde pacientes que presentan muy pocas secuelas clínicas hasta otros que manifiestan un síndrome clínico severo de respuesta inflamatoria sistémica⁴⁹. Además, esta cascada inflamatoria puede contribuir a la aparición de complicaciones postquirúrgicas en estos pacientes, incluyendo insuficiencia respiratoria, disfunción renal, trastornos de la

coagulación, alteraciones neurológicas, hepatopatía y, en último grado, fallo multiorgánico (*Figura 2*).³⁵

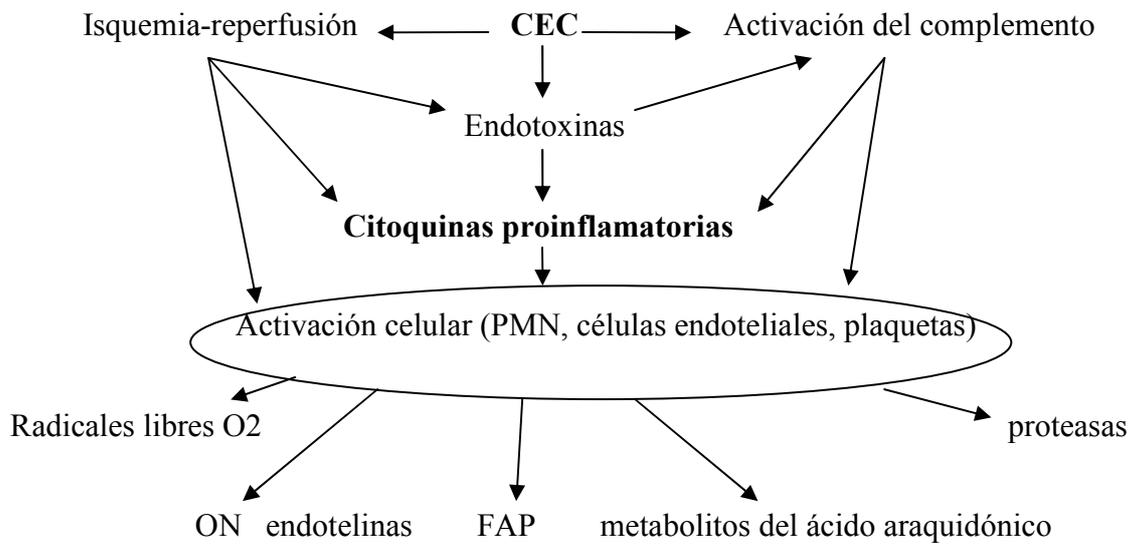


Figura 2. Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la producción de la respuesta inflamatoria en las intervenciones con CEC.

PMN: polimorfonucleares; ON: óxido nítrico; FAP: factor activador de plaquetas.

Existen diversas estrategias farmacológicas (glucocorticoides, inhibidores de las proteasas, heparina y otros glicosaminoglicanos, inhibidores de la fosfodiesterasa, antioxidantes...) y no farmacológicas (circuitos de cirugía extracorpórea revestidos de heparina, filtros antileucocitarios, la eliminación de la bomba de succión de cardiotoromía...) encaminadas a reducir la respuesta inflamatoria y sus manifestaciones clínicas. El mecanismo de la mayoría de estos tratamientos se limita a la inhibición de un único mediador o mecanismo inflamatorio, por lo que generalmente no se muestran efectivos en la reducción de toda la respuesta inflamatoria global, y no han demostrado mejorar significativamente las consecuencias clínicas¹².

1.3.4 Respuesta inflamatoria y sistemas de ahorro de sangre

1.3.4.1 Succión de cardiotoromía

Para minimizar las necesidades transfusionales durante las intervenciones realizadas con CEC, la sangre anticoagulada del lecho extravascular puede rescatarse con el sistema de succión de cardiotoromía, que devuelve esta sangre al reservorio venoso de la máquina de circulación extracorpórea. Sin embargo, se ha afirmado que la autotransfusión intraoperatoria de sangre mediante el sistema de succión de cardiotoromía durante la CEC podría conducir a una alteración de la hemostasia debido a la exposición de sangre a los tejidos y al aire, y al alterarse por este estrés mecánico los componentes corpusculares y plasmáticos de la sangre, producirse una activación de los leucocitos y una liberación de citoquinas, así como una activación plaquetaria y de la coagulación. Por ello, parece posible que el rescate de sangre mediante la succión de cardiotoromía podría incrementar los potenciales efectos perjudiciales de la CEC, incluyendo entre ellos la respuesta inflamatoria postquirúrgica⁵⁰.

Se han realizado varios intentos de minimizar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica mediante la supresión de la bomba de succión de cardiotoromía y, más recientemente, de la utilización de circuitos de CEC cerrados miniaturizados⁵¹. Existe poca evidencia sobre la efectividad de de estas técnicas sobre las demás y apenas se han establecido los mecanismos fisiopatológicos y el impacto de estas técnicas sobre la inflamación^{32, 52, 53}.

1.3.4.2 *Recuperador de células*

Recientes avances en las cirugías con CEC son el uso de los dispositivos recuperadores de células para procesar la sangre pericárdica, así como la adición del vacío de retorno venoso asistido al circuito de circulación extracorpórea, para potenciar el retorno venoso al circuito y disminuir la presión venosa . Aunque el recuperador de células ha demostrado reducir la utilización de productos sanguíneos durante las intervenciones de cirugía cardíaca (fundamentalmente en pacientes de alto riesgo), su impacto real sobre la respuesta inflamatoria postquirúrgica es un tema controvertido. Marcheiz y col.⁵¹ describieron una disminución de la activación del complemento en los pacientes sometidos a BCP en los que se utilizó recuperador de células como sistema de ahorro de sangre, mientras que Sandoval y col.⁵⁴ describieron un aumento estadísticamente significativo de IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF en estos pacientes. Más aún, Westberger y col.⁵⁵ describieron que la cirugía coronaria sin la utilización de ninguno de estos dos sistemas de ahorro de sangre reduce la respuesta inflamatoria sistémica.

1.4 Sistemas de ahorro de sangre y su repercusión sobre la respuesta inflamatoria. Estado actual y justificación del estudio.

En una detenida revisión de la literatura, se encuentran pocos estudios que se hayan interesado sobre la respuesta inflamatoria asociada a la utilización del sistema recuperador de células en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca. Además, hasta la fecha, no existe ningún estudio que evalúe esta respuesta inflamatoria en los pacientes de bajo riesgo.

Por otra parte, aunque su uso es generalizado en cirugías cardíacas de alto riesgo de sangrado y cirugías complejas, todavía existen dudas sobre el beneficio en el ahorro de sangre que pueden aportar estos sistemas en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, y de hecho, también son escasos los estudios publicados en este sentido.

En definitiva, se requieren estudios prospectivos encaminados a evaluar, no sólo la efectividad real del recuperador de células como método de ahorro de sangre intraoperatorio en los pacientes con bajo riesgo de sangrado sometidos a cirugía cardíaca, sino también dirigidos a cuantificar el potencial efecto de este sistema sobre la respuesta inflamatoria perioperatoria y, por consiguiente, la justificación de su uso rutinario en las intervenciones quirúrgicas en este tipo de pacientes.

2. HIPOTESIS

2. HIPOTESIS

La hipótesis planteada en el presente estudio fue que el uso del recuperador de células resulta beneficioso en los pacientes de bajo riesgo intervenidos de cirugía cardíaca, al reducir la respuesta inflamatoria producida y disminuir el consumo de hemoderivados.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio fue comparar la respuesta inflamatoria en pacientes de bajo riesgo sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, con y sin el uso de un sistema de recuperador de células.

Los objetivos secundarios fueron:

- Comparar las necesidades transfusionales en los pacientes intervenidos con el sistema recuperador de células frente a los pacientes intervenidos sin dicho sistema.
- Comparar los resultados clínicos (morbilidad y mortalidad) en los pacientes intervenidos con el sistema recuperador de células frente a los pacientes intervenidos sin dicho sistema.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1 Selección de pacientes

El estudio, prospectivo de cohortes randomizado, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de La Princesa de Madrid (Proyecto de Investigación PI-309) (*Anexo 1*). Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados detalladamente del contenido del estudio y sus implicaciones, firmando por duplicado el consentimiento informado (*Anexo 2*). Se entregó una copia del consentimiento informado a cada paciente.

Desde febrero del 2009 hasta junio del 2009 se incluyeron en el estudio todos los pacientes que precisaban cirugía cardíaca y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se reclutaron un total de 63 pacientes según el cálculo del tamaño muestral que se dividieron de forma randomizada en dos grupos: pacientes en los cuales durante la cirugía se empleaba el recuperador de sangre (grupo RC; n=34) y pacientes en los cuales no se empleó el recuperador de sangre (grupo Co; n=29).

4.1.1 Criterios de inclusión

Se excluyeron del estudio todos los pacientes que cumplieron todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes capaces de entender y dar su consentimiento para participar en el estudio.
3. Pacientes a los que previsiblemente se les pueda realizar un seguimiento en los próximos 30 días tras la intervención.
4. Pacientes que precisan cirugía cardiaca coronaria o valvular bajo circulación extracorpórea.

4.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio todos los pacientes que cumplieron alguno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Pacientes mayores de 80 años de edad.
2. Pacientes intervenidos previamente de cirugía cardiaca.
3. Pacientes sometidos a cirugía de aorta, pericardio o defectos congénitos.
4. Pacientes que precisan cirugía valvular de más de dos válvulas o que precisen cirugía valvular y coronaria concomitante.
5. Pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea.
6. Paciente que precisen cirugía cardiaca urgente.
7. Pacientes que no admitan el uso de hemoderivados.

8. Pacientes con endocarditis activa.
9. Pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico > 10%)
(Anexo 3)
10. Pacientes con alteraciones conocidas del sistema inmunológico o con tratamiento inmunosupresor.
11. Pacientes considerados de alto riesgo de sangrado. Se consideró que un paciente es de alto riesgo de sangrado si cumplía al menos dos de las siguientes condiciones^{21, 32, 56-58}.
 - a) Insuficiencia renal (creatinina preoperatoria mayor de 2,0 mg/ml)
 - b) Insuficiencia hepática (estadio Child B ó C)
 - c) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, definida como el grupo de pacientes que reciben tratamiento con broncodilatadores o corticoides por patología pulmonar de manera crónica.
 - d) Área de superficie corporal (BSC) menor de 1.6 m²
 - e) Valores preoperatorios de hemoglobina menores de 13 g/dl en varones y menores de 12 g/dl en mujeres.
 - f) Pacientes con trombopenia (recuento plaquetario menor de 50.000 plaquetas/ml) o alguna patología congénita que afecte la función de las plaquetas.
 - g) Pacientes con alteraciones preoperatorias de la coagulación definidas por INR mayor de 1.5, TTPA mayor de 1.5 veces sobre el control, TP menor del 50% o pacientes con déficit congénitos de factores de coagulación.
 - h) Ingesta de aspirina en los 3 días previos a la cirugía o clopidogrel en los 7 días previos.

- i) Pacientes con alguna dosis de heparina de bajo peso molecular en las 12 horas previas a la cirugía.

4.2 Manejo anestésico perioperatorio

4.2.1 Manejo farmacológico y protocolos de anticoagulación

La premedicación anestésica se realizó 12 horas antes de la intervención quirúrgica con 1 mg. de lorazepam vía oral y 20 mg. de omeprazol vía oral. Una hora antes de la intervención se administró 1 mg. de lorazepam oral, 20 mg. de omeprazol intravenoso, 0,3 mg. de escopolamina intramuscular y 0,1 mg/kg. de cloruro morfíco intramuscular.

A la llegada a quirófano se realizó monitorización completa del paciente (ECG, pulsioximetría, PANI, BIS, monitorización cerebral del flujo de oxígeno) y canalización de vía periférica, central y arterial según protocolo del servicio.

La inducción anestésica se realizó con remifentanilo en perfusión continua a 0,25 µg/kg/min., más inducción inhalatoria con sevorane al 8% en descenso hasta el 2% seguido de cisatracurio 0,15 mg/kg.; canalización de vena yugular interna y mantenimiento anestésico con sevorane y remifentanilo 0,25 µg/kg/min, incluyendo el periodo de CEC.

En todos los pacientes de ambos grupos se administró ácido tranexámico siguiendo la siguiente pauta: 2 g. intravenosos al comienzo de la cirugía, seguido de una perfusión continua de 15 mg/kg/h hasta finalizar la intervención quirúrgica, más 2 g. durante la circulación extracorpórea.

Previa a la circulación extracorpórea se administró bolo intravenoso de heparina sódica de 100 U/kg. para alcanzar un ACT mayor de 400 segundos, así como bolos adicionales de 5000 U durante la circulación extracorpórea para mantener estos niveles de anticoagulación. La máquina de circulación extracorpórea utilizada en todos los pacientes fue *Strockert Sorin SIII* (*Sorin Biomédica*[®]) (*Figura 1*) con cuatro módulos: vaporizador de Sevorane, monitor de temperatura rectal, esofágica y miocárdica y un filtro arterial de 40 μ . con recirculación en la salida de la membrana del oxigenador (*Dideco avant 903D* sin recubrir, *Sorin Biomédica*[®]). La solución de cardioplejía utilizada fue una solución con una proporción 4:1 de sangre y solución de cristaloides. El purgado inicial se realizó con 1500 ml. de Ringer Lactato y 5.000 U de heparina sódica a un flujo de 5 l/min. El analizador de gases con el que se realizó la gasometría previa a CEC y las distintas gasometrías durante la CEC fue el *Rapid Point 400* (*Bayer*[®]). Al finalizar la CEC, se revertió la anticoagulación de la heparina administrando protamina intravenosa a dosis de 1 mg. de protamina por cada 10 U de heparina utilizadas para alcanzar un ACT similar al basal.

4.2.2 *Protocolos de transfusión*

Durante la intervención se aplicó el protocolo de transfusión descrito para este estudio y consensado por el equipo de anestesiología y cirugía cardíaca (*Anexo 4*). Al ingresar los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, los criterios de transfusión empleados también fueron protocolizados en todos los pacientes (*Anexo 5*).

4.2.3 *Protocolo de autotransfusión*

4.2.3.1 *Grupo de pacientes con recuperador de células*

El recuperador de células utilizado fue el mismo en todos los pacientes del grupo RC (*CATS, Fresenius Hemocare*[®]) (*Figura 2*). Se preparó antes de comenzar la intervención quirúrgica y se utilizó para la aspiración de la sangre durante todo el acto quirúrgico. Al finalizar la cirugía, se recuperó la sangre remanente en el circuito de CEC y se procesó mediante el recuperador. Finalmente, toda la sangre recuperada fue transfundida a los pacientes antes de abandonar el quirófano a través de un sistema de bombeo con filtro de 200 μ . (*Venisystems, Hospira*[®]).

En este grupo, la sangre también se recuperó del mediastino a través del sistema de succión de cardiotoraxia mientras el paciente permaneció heparinizado, recuperándose en el reservorio de CEC y reinfundiéndose de manera continua durante el periodo de circulación extracorpórea.

4.2.3.2 *Grupo control*

En el grupo control (Co), la sangre del campo quirúrgico únicamente fue aspirada con el sistema de succión de cardiotoraxia mientras el paciente permanecía anticoagulado, reinfundiéndose a través de la CEC. En estos pacientes, la sangre aspirada antes y después de la CEC fue desechada, así como la de las tubuladuras del sistema.

Figura 1. Equipo de circulación extracorpórea utilizado en los pacientes.



Figura 2. Sistema recuperador de células utilizado en los pacientes del grupo RC.



4.3 Recogida y análisis de muestras

4.3.1 Análisis inmunológico

A lo largo de la intervención quirúrgica, además de las analíticas que el paciente precisó por su situación clínica, se extrajeron cuatro muestras específicas para estudiar la respuesta inflamatoria. Se extrajeron cuatro analíticas por paciente de la línea arterial en los siguientes tiempos:

1. En la inducción anestésica durante la canalización arterial.
2. Al finalizar la circulación extracorpórea previa a administración de la protamina.
3. Una hora después de la llegada del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos.
4. A las 24 horas de la intervención en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En cada una de estas cuatro extracciones se extrajeron dos tubos para realizar estudios inmunológicos, cada uno con 5 ml. de sangre en tubos *VACUETTE*[®] de heparina de litio con gel, en los que por centrifugación (2500 rpm durante 15 minutos) se separó el suero para almacenarse en nevera a una temperatura de 4°C hasta su análisis. Se cuantificaron los niveles de las interleuquinas IL1- β , IL6, IL8, IL12/23 (subunidad p40), IL17 y el interferón gamma (IFN- γ) en cada muestra extraída.

Estas mediciones se realizaron mediante la técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*): La técnica ELISA se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, puede ser medido espectrofotométricamente.

Para la cuantificación de las interleucinas en este estudio, se empleó un ELISA tipo *sandwich* específico para cada una de ellas:

- Human IL-1 β ELISA Set II (B.D. OptEIA[®])
- Human IL-6 ELISA Set (B.D. OptEIA[®])
- Human IL-8 ELISA Set (B.D. OptEI[®])
- Human IL-12/IL-23 (p40) ELISA MAX Set Deluxe (BioLegend[®])
- Human IFN- γ ELISA MAX Set Deluxe (BioLegend[®])

En la *Figura 3* se ilustran los pasos de la técnica ELISA (los distintos tiempos de incubación y lavados pueden variar según el protocolo específico):

1. Fijación del anticuerpo de captura a los pocillos.
2. Bloqueo de uniones inespecíficas.
3. Incubación de los *standards* (específicos para cada determinación) y de las muestras, que se unirán al anticuerpo de captura inmovilizado previamente.
4. Adición del anticuerpo de detección biotinilado, que se unirá a su vez al antígeno (mayor unión cuanta mayor cantidad de antígeno, formando un *sandwich*: anticuerpo de captura - antígeno-anticuerpo de detección.
5. Adición de la enzima avidin-HRP, que se unirá al antígeno de detección.
6. Adición del substrato TMB, lo que produce un color azul, en proporción a la cantidad de anticuerpo de detección (y consecuentemente de antígeno) que haya en la muestra.

7. Adición de la solución de parada, que cambiará el color de los pocillos de azul a amarillo (*Figura 4*).
8. Lectura espectrofotométrica de la absorbancia a 450 nm, con corrección de 550 nm.

Figura 3. Esquema que muestra las distintas fases de la técnica ELISA.

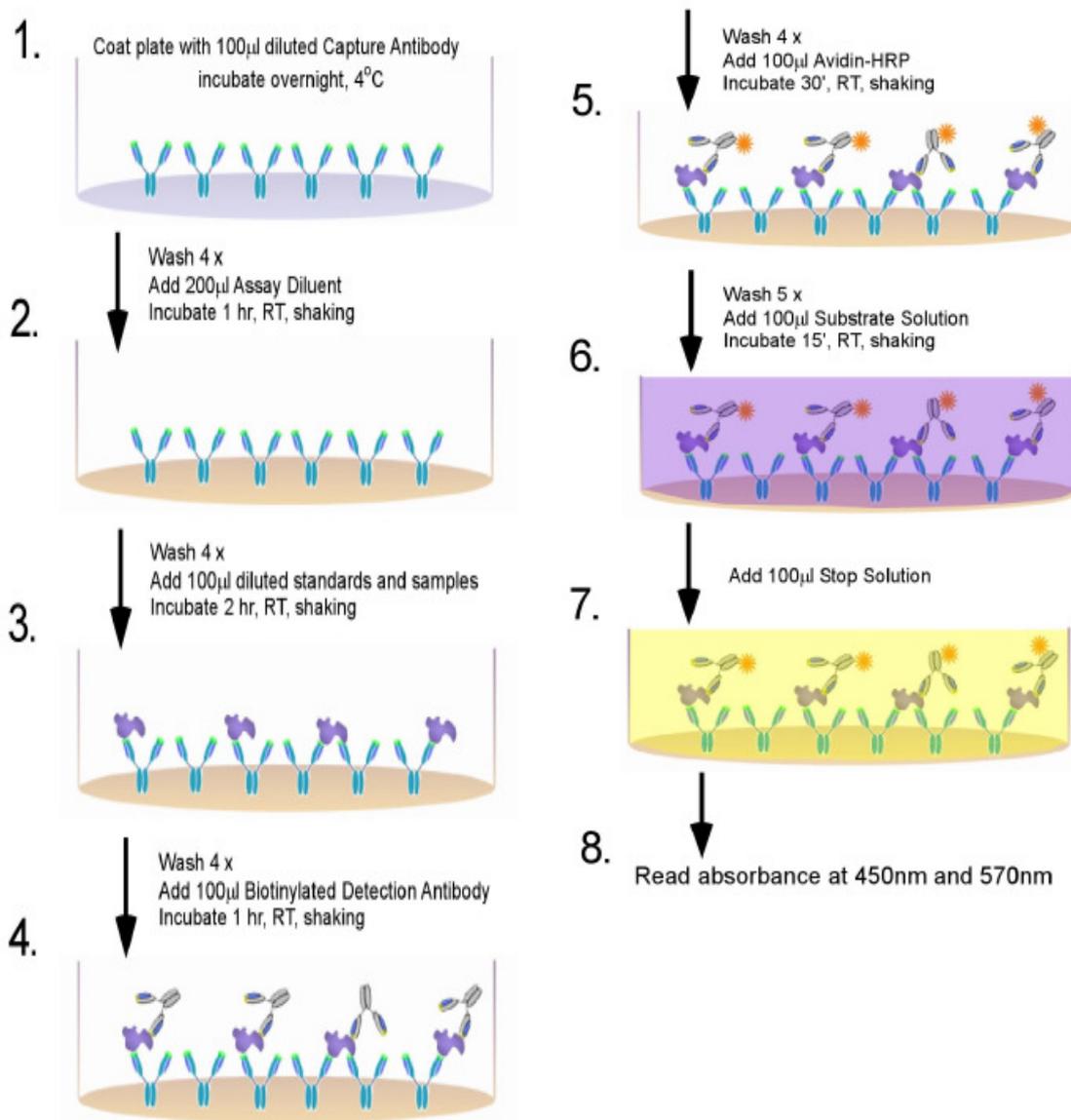
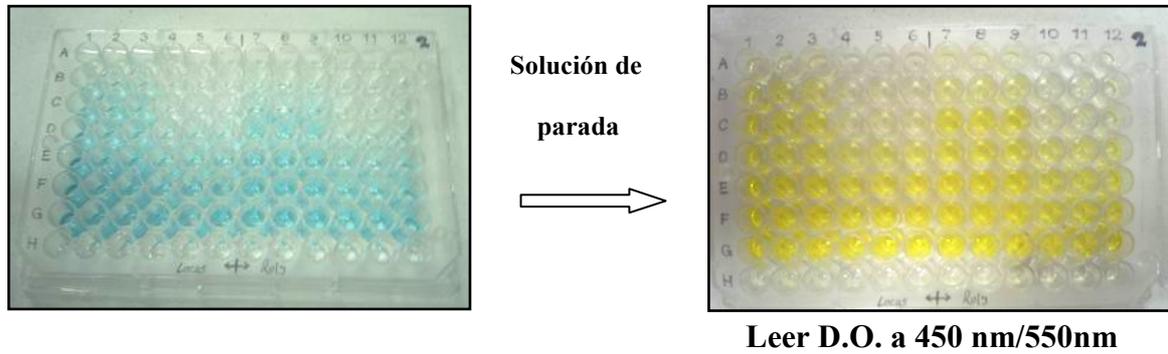
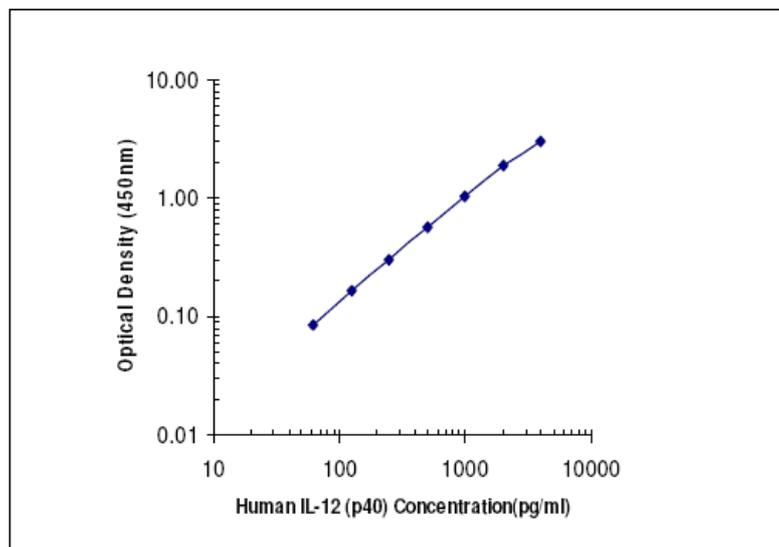


Figura 4. Adición de la solución de parada (paso 7).



Una vez obtenida la densidad óptica (DO) de los *standards* y conociendo su concentración, se traza una curva patrón a partir de la cual y, con los valores de DO de cada muestra, se obtendrán los valores de concentración de las interleuquinas para cada muestra (*Figura 5*). La DO leída deberá ser proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra.

Figura 5. Curva de concentración de IL-12 (p40) en función de la densidad óptica



4.3.2 Análisis hematológico

Se obtuvieron muestras de sangre para realizar un hemograma completo (hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos) en los siguientes tiempos:

1. 24 horas antes de la cirugía.
2. Una hora después de la llegada del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos.
3. A las 6 horas después de la llegada del paciente a la Unidad de cuidados Inteensivos
4. A las 24 horas de la intervención quirúrgica, en la Unidad de Cuidados Intensivos
5. Previa al alta del paciente, en la planta de Cirugía Cardiaca

Se añadió la determinación de creatinina en sangre en todas la muestras y la determinación de troponina I (CTnI), CK (creatín-kinasa) y CK-MB (isoenzima miocárdica creatín-kinasa) en las muestras recogidas en la Unidad de Cuidados Intensivos a la hora, a las 6 horas y a las 24 horas.

La recogida de datos se realizó siguiendo el diagrama de trabajo (*flow-chart*) que se ilustra en el *Anexo 6*

4.4 Valoración clínica

Las variables clínicas preoperatorias recogidas se definieron de la siguiente manera:

- *Diabetes mellitus*: presencia en el tratamiento médico preoperatorio de insulina y/o antidiabéticos orales.
- *Hipercolesterolemia*: tratamiento habitual con estatinas
- *Hipertensión arterial*: presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg. y presión arterial diastólica mayor de 80 mmHg., diagnosticada previamente a su ingreso hospitalario.
- *Fibrilación auricular*: presencia de arritmia cardíaca por fibrilación auricular paroxística o crónica.
- *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*: tratamiento crónico con broncodilatores o corticoides.
- *Arteriopatía periférica*: presencia de uno o más de los siguientes criterios.
 - . claudicación, oclusión carotídea o estenosis de al menos el 50%, intervención previa o programada en aorta abdominal, en arterias de extremidades o en carótidas.
- *Disfunción neurológica*: enfermedad neurológica severa que afecta de forma importante a la marcha o la actividad diaria.
- *Insuficiencia renal*: creatinina preoperatoria > 200 mmol/l. ó > 2,0 mg/ml.
- *Disfunción de ventrículo izquierdo*: moderada: fracción de eyección 30–50%; severa: fracción de eyección <30%.

- *Hipertensión pulmonar severa*: presión arterial sistólica en arteria pulmonar ≥ 60 mmHg.

- *Clase funcional NYHA*:

I: No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

II: Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

III: Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

Al alta hospitalaria se registraron las complicaciones clínicas aparecidas en los pacientes, y definidas de la siguiente manera:

- *Fibrilación auricular*: presencia de dicha arritmia en pacientes que no existía preoperatoriamente.

- *Bajo gasto cardíaco*: necesidad de tratamiento con aminas en algún momento del postoperatorio.

- *IAM postoperatorio*: aumento de troponina >3 ng/ml. acompañado de al menos uno de los siguientes hallazgos:

. síntomas típicos de isquemia, cambios ECG (elevación o descenso del ST), nuevas ondas Q patológicas.

- *Ictus posoperatorio*: todo déficit neurológico focal establecido (más de 24 horas de evolución) con traducción radiológica (cambios isquémicos en TAC).

- *Insuficiencia renal*: niveles de creatinina sanguínea al alta hospitalaria mayores de 1,5 mg/ml. o empeoramiento de los niveles de la creatinina sanguínea basal.

- *Complicaciones infecciosas*: presencia de fiebre y documentación microbiológica del foco infeccioso

Se definió mortalidad global como todo episodio de exitus ocurrido en el intervalo entre la intervención quirúrgica hasta los 30 días desde el momento del alta hospitalaria.

Todos los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos a lo largo del estudio. Se creó un cuaderno de recogida de datos para cada paciente (*Anexo 7*).

Se completó el seguimiento de los pacientes mediante llamada telefónica o entrevista personal a los 30 días de la cirugía.

4.5 Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva de las variables medidas utilizando medias, desviaciones típicas, medianas y rangos intercuartiles, mediante el uso de diagramas de barras de error para su representación gráfica para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Se utilizó el test *t de Student* para la comparación de medias y el test *Chi cuadrado* para las categóricas. Para medidas repetidas se usó el análisis de la varianza (*ANOVA*) y el test de *coeficiente de correlación de Pearson* para relacionar variables cuantitativas. Cuando la distribución de la variable no siguió una distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas (*U de Mann-Whitney, test de Wilcoxon, test de Kruskal-Wallis*). En todos los test, se aceptó un nivel de significación estadístico cuando el valor de *p* fue menor de 0,05 ($p < 0,05$). El programa estadístico utilizado fue SPSS versión 15.0 (*SPSS Inc.*[®]).

4.6 Aspectos éticos

El estudio se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones internacionales en materia de investigación en seres humanos y cumpliendo con la legislación vigente en nuestro país en materia de investigación:

- Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina (aprobado por el comité de Ministros el 19 de noviembre de 1996. Firmado el 4 de abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y corregido según BOE de 11-XI-99).

- Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento verbal y escrito para participar en el estudio, informándoles del objetivo, los procedimientos, los riesgos y beneficios potenciales, las garantías de que su participación es voluntaria y la protección de la confidencialidad (acorde a la legislación vigente), y se les ofreció la posibilidad de realizar preguntas sobre el estudio.

El estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Entre febrero y junio del 2009 se seleccionaron de forma consecutiva 60 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se decidió reclutar 5 pacientes más para evitar extravíos de información debido a las posibles pérdidas de pacientes. En conjunto, estos pacientes suponen el 39% de todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca durante el periodo de tiempo indicado. Dos pacientes fueron excluidos del estudio al practicarse algún procedimiento quirúrgico sobre aorta torácica que no estaba previsto con anterioridad a la intervención (uno pertenecía al grupo de recuperador y el otro al grupo sin recuperador). El número final de pacientes que fueron incluidos en el estudio fue de 63.

Los pacientes fueron aleatorizados para ser intervenidos con recuperador de células (grupo de recuperador de sangre o grupo RC; n=34) o sin recuperador de células (grupo sin recuperador de sangre o grupo Co; n=29).

5.1 Características clínicas y distribución de los pacientes

La edad media de los pacientes fue de $64,7 \pm 12,3$ años con un porcentaje de mujeres del 33% (n=21).

En la *Tabla 1* se describe la frecuencia y valores medios de las principales características de los pacientes incluidos en el estudio.

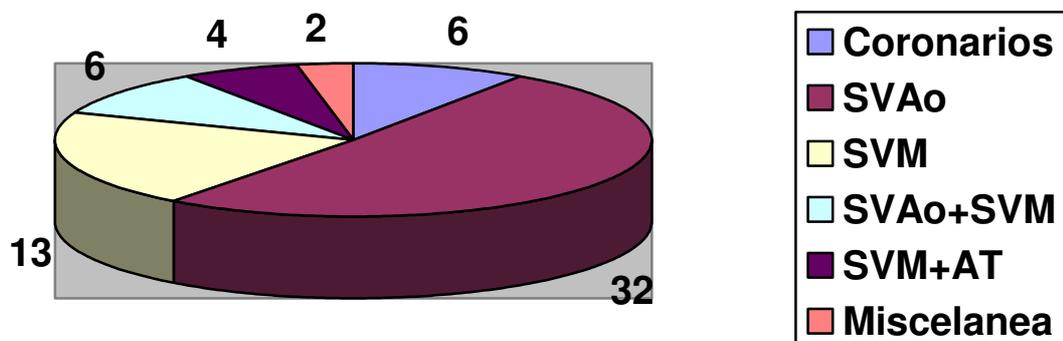
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Hipertensión arterial	44 (69,8%)
NYHA III-IV	28 (44,5%)
Dislipemia	27 (42,9%)
Fibrilación auricular	18 (28,6%)
Diabetes mellitus	17 (27%)
Hipertensión pulmonar severa	8 (12,7%)
Fracción de eyección <50%	8 (12,7%)
Enfermedad neurológica previa	6 (9,5%)
Enfermedad respiratoria	3 (4,8%)
Antecedente de neoplasia	3 (4,8%)
Enfermedad vascular periférica	1 (1,6%)
EuroSCORE logístico (%)	4,3 ± 2,8
Índice de superficie corporal (BSA)	1,7 ± 0,2

En la *Figura 1* se muestra la distribución de los distintos procedimientos quirúrgicos a los que fueron sometidos los pacientes. En 55 pacientes se realizó sustitución/reparación valvular (en 32 pacientes de válvula aórtica, en 13 pacientes de válvula mitral, en 6 pacientes de válvula aórtica y mitral, y en 4 pacientes de válvula mitral y anuloplastia tricuspídea). En 6 pacientes se procedió a la realización de revascularización miocárdica quirúrgica. En uno de los pacientes se practico resección de mixoma auricular y en otro de ellos drenaje y plicatura de hematoma intramural en aurícula izquierda.

Figura 1. Distribución de los pacientes según el procedimiento quirúrgico realizado.

SVAo: Sustitución de válvula aórtica. SVM: Sustitución de válvula mitral. AT: Anuloplastia tricuspídea.



La homogeneidad de los dos grupos de pacientes (pacientes del grupo RC, y pacientes del grupo Co) fue verificada mediante la aplicación de los test estadísticos apropiados para cada caso.

Se realizó la comparación de las características clínicas entre ambos grupos de pacientes, llegando a la conclusión de que únicamente existían diferencias estadísticamente significativas en el índice de superficie corporal (BSA), que fue ligeramente inferior en el grupo Co respecto al grupo RC ($1,7 \pm 0,2$ vs. $1,8 \pm 0,2$; $p=0,04$).

En la *Tabla 2* se muestran las mencionadas características clínicas de ambos grupos de pacientes y su nivel de significación estadística.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes del grupo recuperador (grupo RC) y el grupo control (grupo Co).

	Grupo RC (n=34)	Grupo Co (n=29)	p
Edad media (años)	65,5 ± 12,1	63,7 ± 12,7	0,56
Sexo femenino	10 (29,4%)	11 (37,9%)	0,59
Diabetes Mellitus	9 (26,5%)	8 (27,6%)	1
Dislipemia	17 (50%)	10 (34,5%)	0,31
Hipertensión arterial	25 (73,5%)	19 (65,5%)	0,59
Enfermedad vascular periférica	0	1 (3,4%)	0,45
Enfermedad respiratoria	2 (5,9%)	1 (3,4%)	1
Enfermedad neurológica previa	1 (2,9%)	5 (17,2%)	0,09
NYHA III-IV	17 (51,5%)	11 (39,3%)	0,44
Fibrilación auricular	11 (32,4%)	7 (24,1%)	0,29
Hipertensión pulmonar severa	5 (14,7%)	3 (10,3%)	0,72
Fracción de eyección < 50%	6 (18,2%)	2 (6,9%)	0,26
Euroscore logístico (%)	4,4 ± 2,7	4,3 ± 3	0,89
BSA (m²)	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,04

Se comparó el tipo de procedimiento quirúrgico realizado en ambos grupos de pacientes, con el objetivo de valorar si existían diferencias significativas. El resultado mostró que no existieron diferencias significativas entre el número de pacientes intervenidos sin y con recuperador en cada tipo de cirugía, a excepción de los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria (n=6) de los cuales cinco se intervinieron con recuperador y uno sin recuperador ($p < 0,05$).

La distribución del tipo de cirugía en los dos grupos de pacientes se muestra en la *Tabla 3*.

Tabla 3. Distribución de los tipos de cirugía en ambos grupos.

		Recuperador celular		Total
		No	Sí	
Tipo de cirugía	Coronario	1	5	6
		3,4%	14,7%	9,5%
	SVAo	16	13	29
		55,1%	38,2%	46,0%
	SVM	7	6	13
		24,1%	17,6%	20,6%
	SVAo+SVM	2	4	6
		6,8%	11,7%	9,5%
	SVM+AT	2	2	4
		6,8%	5,8%	6,3%
	Otros	1	1	2
		3,4%	2,9%	3,2%
	Total	29	34	63
		100,0%	100,0%	100,0%

Se compararon los distintos parámetros del hemograma preoperatorio y la cifra de creatinina preoperatoria entre ambos grupos de pacientes, no observando diferencias significativas (*Tabla 4*).

Tabla 4. Estudio analítico preoperatorio de ambos grupos.

	Grupo RC (n=34)	Grupo Co (n=29)	p
Hemoglobina preoperatoria (gr/dl)	13,3 ± 1,7	13,3 ± 1,4	0,86
Hematocrito preoperatorio (%)	40 ± 7,8	39,3 ± 7,7	0,71
Plaquetas preoperatorios (ml/mm)	202 ± 47	207 ± 72	0,72
Leucocitos preoperatorios (ml/mm)	7,2 ± 2,2	6,6 ± 1,4	0,17
Neutrófilos preoperatorios (%)	55,3 ± 13,6	56,3 ± 15,4	0,41
Monocitos preoperatorios (%)	11,2 ± 9,1	8 ± 2,4	0,05
Linfocitos preoperatorios (%)	31,6 ± 8,8	29 ± 10	0,28
Eosinófilos preoperatorios (%)	2,7 ± 1,4	2,3 ± 1,1	0,15
Basófilos preoperatorios (%)	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,82
Creatinina (mg/dl)	1 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,29

5.2 Resultados quirúrgicos

La mortalidad global fue del 6,5%. Dos pacientes fallecieron debido a fallo cardiaco primario, otro durante el acto quirúrgico por complicación hemorrágica (aorta *en porcelana*) y otro de forma tardía como consecuencia de una mediastinitis.

El seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue del 100%; no se produjo ningún fallecimiento durante el mismo. Tres de los pacientes (2 del grupo Co y uno del grupo RC) reingresaron en los 30 días tras la cirugía por dehiscencia esternal, trombosis protésica y endocarditis protésica precoz, respectivamente. Los tres pacientes fueron reintervenidos, presentando una evolución favorable y siendo dados de alta sin registrarse otras complicaciones.

En la *Tabla 5* se describen los resultados quirúrgicos de forma global y desglosados en los dos grupos de pacientes. No existieron diferencias significativas entre los pacientes intervenidos sin y con recuperador de células en el volumen de sangrado perioperatorio a las 6 y a las 24 horas ($p=0,06$ y $p=0,05$, respectivamente)

Tampoco existieron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de las variables quirúrgicas analizadas, a excepción del tiempo quirúrgico, que fue significativamente mayor en los pacientes intervenidos con el recuperador (grupo RC) ($p=0,03$).

En el grupo de pacientes intervenidos con recuperador, la cantidad de sangre que se obtuvo y se reinfundió a los a los pacientes mediante el uso del recuperador fue de 461 ± 174 ml (min.: 259 ml; máx.: 985 ml).

Tabla 5. Resultados quirúrgicos en el total de pacientes y en ambos grupos.

	Total	Grupo RC	Grupo Co	p
Tiempo de CEC (minutos)	92 ± 27	98 ± 28	85 ± 26	0,06
Tiempo de clampaje (minutos)	65 ± 25	70 ± 27	59 ± 21	0,10
Tiempo quirúrgico (minutos)	179 ± 40	190 ± 41	167 ± 37	0,03
Horas de intubación (minutos)	12,2 ± 16,8	11,3 ± 9	13 ± 22,6	0,66
Sangrado 6 horas (ml)	193 ± 134	223 ± 155	160 ± 99	0,06
Sangrado 24 horas (ml)	457 ± 336	538 ± 430	366 ± 146	0,05
Estancia media en UVI (días)	2,9 ± 5,3	3,6 ± 6,6	2.1 ± 3	0,26
Estancia media en planta (días)	13,3 ± 11,7	14,2 ± 14,2	12,1 ± 7,3	0,51
Fiebre postoperatoria	16 (27,6%)	8 (26,7%)	8 (28,6%)	1
Hemoglobina al alta (gr/dl)	10 ± 1,7	10 ± 2	9,9 ± 1,4	0,80
Hematocrito al alta (%)	31,5 ± 3,5	31,8 ± 3,4	31 ± 3,6	0,39
Plaquetas al alta (ml/ml)	239 ± 107	216 ± 113	267 ± 95	0,06
Necesidad de antibióticos	9 (15,5%)	5 (16,7%)	4 (14,3%)	1
Exitus	4 (6,3%)	4 (11,8%)	0	0,12

Ninguno de los pacientes precisó reintervención por sangrado. Se analizó estadísticamente la posible relación entre las distintas variables recogidas y la cantidad de sangrado postoperatorio. Se encontró que únicamente la hipertensión pulmonar severa (62,5% vs. 27,5%; $p=0,01$ RR= 3,5. IC95; 0,9-13,2) presentó una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de sangrado.

La incidencia complicaciones postquirúrgicas fue similar entre ambos grupos, sin existir diferencias significativas. En la *Tabla 6* se muestra la incidencia de las mencionadas complicaciones y su distribución en ambos grupos de pacientes.

Tabla 6. Complicaciones quirúrgicas y su distribución en ambos grupos.

FA: Fibrilación auricular- IAM: Infarto agudo de miocardio

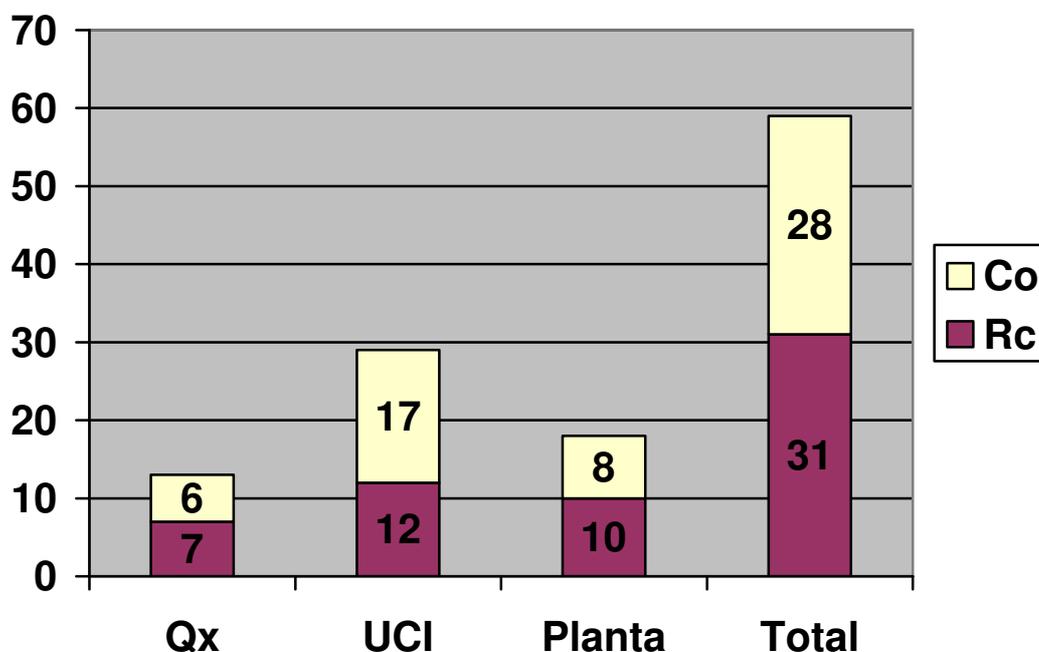
	Grupo RC	Grupo Co	p
FA postoperatoria	4 (13,3%)	3 (10,7%)	1
Bajo gasto postoperatorio	3 (10%)	1 (3,6%)	0,61
IAM postoperatorio	3 (10%)	0	0,24
Ictus postoperatorio	0	2 (7,1%)	0,30
Insuficiencia renal	2 (6,7%)	0	0,49
Complicaciones infecciosas	2 (6,7%)	3 (10,7%)	0,85

5.3 Necesidades transfusionales

Se transfundieron un total de 59 concentrados de hematíes [(media 1,02 ± 1,3; rango (0-5)]. El número de pacientes que precisaron transfusión fue de 25 (39,7%), sin observarse diferencias significativas entre los pacientes intervenidos con el uso del recuperador de células (n=12; 40%) y los pacientes del grupo control (n=13; 46,4%) (p=0,79).

En la *Figura 2* se muestra el número de concentrados de hematíes administrados en quirófano, UCI y planta en ambos grupos de pacientes.

Figura 2. Distribución de la transfusión de concentrados de hematíes en los dos grupos de pacientes en los distintos momentos perioperatorios. Qx: Quirófano. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Co: Grupo Control. Rc: Grupo con recuperador de células.



Tampoco existieron diferencias significativas en el número de concentrados de hematíes transfundidos en ambos grupos de pacientes en ninguno de los momentos perioperatorios determinados (quirófano, UCI, planta) ni de forma global ($p>0,05$ en todos los casos).

Se transfundieron un total de 11 bolsas de plasma, 8 en el grupo RC y 3 en el grupo Co, no observándose tampoco diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. El número de unidades plaquetarias transfundidas fue de 3, todas ellas en el grupo RC ($p=0,08$).

Se analizaron las características clínicas de los pacientes que precisaron transfusiones de sangre y de los que no la precisaron, para tratar de identificar aquellas variables relacionadas con la necesidad de transfusiones de concentrados de hematíes (*Tabla 7*).

Tabla 7. Características de los pacientes que precisaron transfusión de concentrados de hematíes y de los que no precisaron.

	Transfusión sanguinea +	Transfusión sanguinea -	p
Sexo femenino	6 (24%)	15 (45,5%)	0,11
Diabetes Mellitus	8 (32%)	7 (21,2%)	0,38
Dislipemia	14 (56%)	9 (27,3%)	0,03
Hipertensión arterial	19 (76%)	31 (63,6%)	0,40
Enfermedad neurológica previa	3 (12%)	2 (6,1%)	0,64
NYHA III-IV	11 (44%)	15 (48,4%)	0,79
Fibrilación auricular	8 (32%)	9 (27,3%)	0,40
Fracción de eyección < 50%	3 (12%)	5 (15,6%)	1
Hipertensión pulmonar severa	2 (8%)	6 (18,2%)	0,45
Recuperador celular	12 (48%)	18 (54,5%)	0,79
Hemoglobina preoperatoria (gr/dl)	12,5 ± 1,5	13,9 ± 1,3	0,001
Hematocrito preoperatorio (%)	37,8 ± 8,3	42 ± 3,4	0,01
BSA (m²)	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,2	0,001
Leucocitos preoperatorios (ml/mm)	6,57 ± 2,04	7,28 ± 1,74	0,16
Plaquetas preoperatorios (ml/mm)	222 ± 55	189 ± 60	0,03
Hemoglobina al alta (gr/dl)	10,2 ± 1,3	9,8 ± 2	0,39
Hematocrito al alta (%)	32 ± 3,6	31 ± 3,7	0,28
Edad (años)	67,5 ± 12,7	61,5 ± 11,9	0,07
Euroscore (%)	4,8 ± 2,6	3,9 ± 2,9	0,21

No se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la necesidad transfusional de concentrados de hematíes ni los tiempos quirúrgicos (duración total de la cirugía, tiempo de CEC y tiempo de clampaje), ni la estancia en UVI, ni la estancia hospitalaria. Una cifra de hemoglobina preoperatoria $< 13,3$ gr/dl y un hematocrito preoperatorio $< 39,7\%$ se relacionaron de forma significativa con las necesidades transfusionales (68% vs 30,3%; $p=0,007$: RR=2,4 IC95: 1,3-4,7 y 60% vs. 27,3%; $p=0,02$: RR=2,1 IC95: 1,2-3,9, respectivamente). Cuando se repitieron los resultados seleccionando los pacientes cuya hemoglobina preoperatorio era menor de 13,3 gr/dl. o el hematocrito preoperatorio fue menor de 39,7% el recuperador celular tampoco influyó en la reducción de necesidades transfusionales.

También la presencia de dislipemia, un bajo número de plaquetas (o plaquetopenia por debajo del nivel basal preoperatorio) y un bajo valor del índice BSA (también definido como disminución de BSA por debajo del valor preoperatorio) se relacionaron significativamente con una mayor necesidad transfusional.

Se analizó el tipo de cirugía realizado en los pacientes que precisaron transfusiones y en los que no las precisaron, para tratar de relacionar esta variable con la necesidad transfusional. Se encontró que el tipo de cirugía tampoco se relacionó con la necesidad de transfusión de hematíes ($p=0,82$) (*Tabla 8*). El análisis multivariante identificó una hemoglobina preoperatoria menor de 13,3 gr/dl (RR 0,29; IC: 0,09-0,99) y un BSA menor de 1,74 (RR 0,19; IC: 0,54-0,68) como los mayores índices predictivos de necesidad transfusional.

Tabla 8. Necesidades transfusionales según el tipo de cirugía practicada.

		Tipo de cirugía					Total	
		Coronario	SVAo	SVM	SVAo+SVM	SVM+AT	Otros	
Necesidad de transfusión sanguínea	No	2	18	6	4	2	1	33
		40,0%	64,3%	46,2%	66,7%	50,0%	50,0%	56,9%
	Si	3	10	7	2	2	1	25
		60,0%	35,7%	53,8%	33,3%	50,0%	50,0%	43,1%
	Total	5	28	13	6	4	2	58
		100,%	100,%	100%	100%	100%	100%	100%

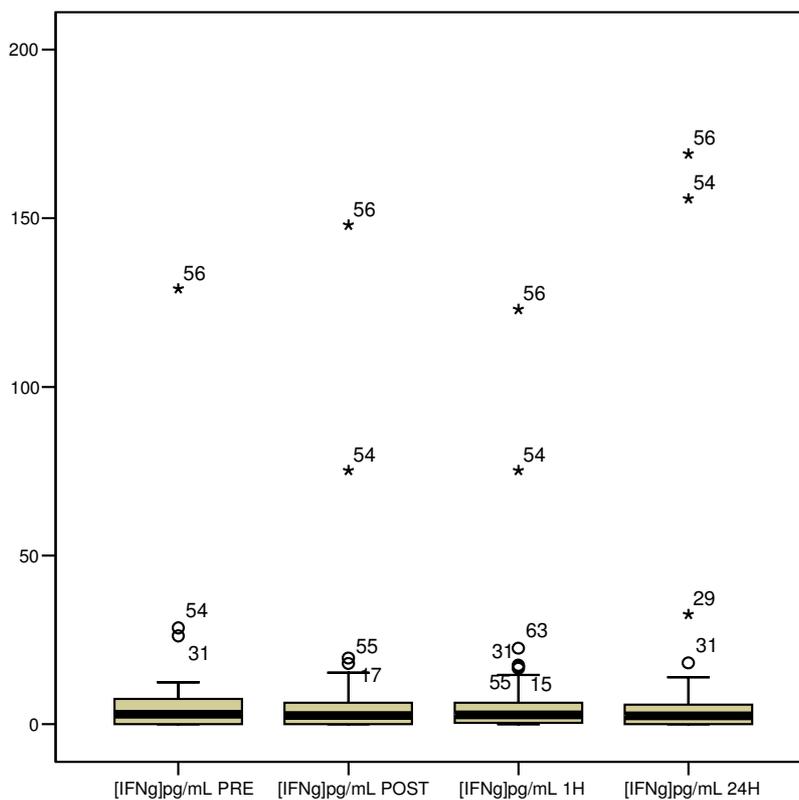
5.4 Respuesta inflamatoria

Se determinó la concentración de las citoquinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-12/23 (subunidad p40), IL-17 y el interferón gamma (IFN- γ) en distintos momentos del período perioperatorio: antes de la cirugía, en el momento de finalización de la circulación extracorpórea (post-CEC), a la hora tras la cirugía y a las 24 horas tras la cirugía.

En las *Figuras 3 a 7* se muestran, en forma de diagramas barras de error la concentración de interleuquinas en el total de los pacientes en cada uno de los momentos de determinación, así como en forma de tabla los valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo de cada interleuquina en cada momento.

La *Figura 8* resume la evolución de la mediana de las distintas interleuquinas en el tiempo.

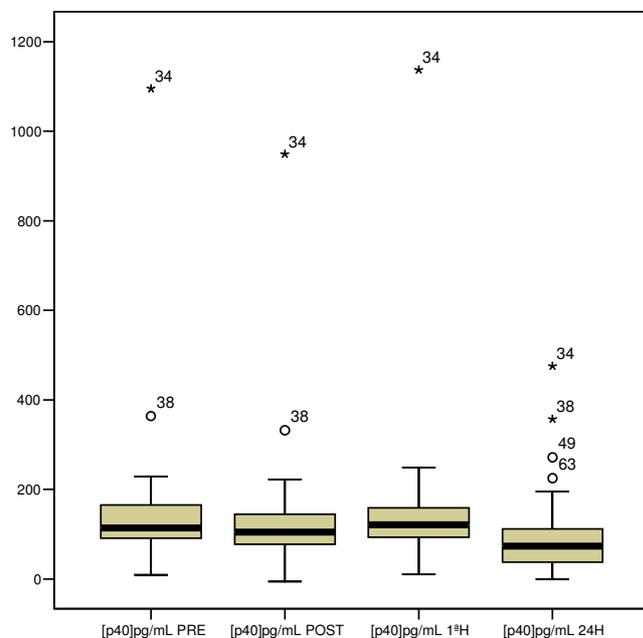
Figura 3. Diagrama de diagramas barras de error de los niveles de IFN- γ en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación.



	[IFN γ] pg/ml PRE	[IFN γ] pg/ml POST	[IFN γ] pg/ml 1 H	[IFN γ] pg/ml 24 H
Media	9,53	10,96	11,14	10,64
Mediana	3,35	2,48	3,00	2,44
Valor mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00
Valor máximo	129,11	148,00	123,00	169,11
Desviación estándar	22,47	25,13	22,73	32,94

No existieron diferencias significativas en la concentración de IFN- γ entre los distintos momentos de determinación analizados ($p > 0,05$).

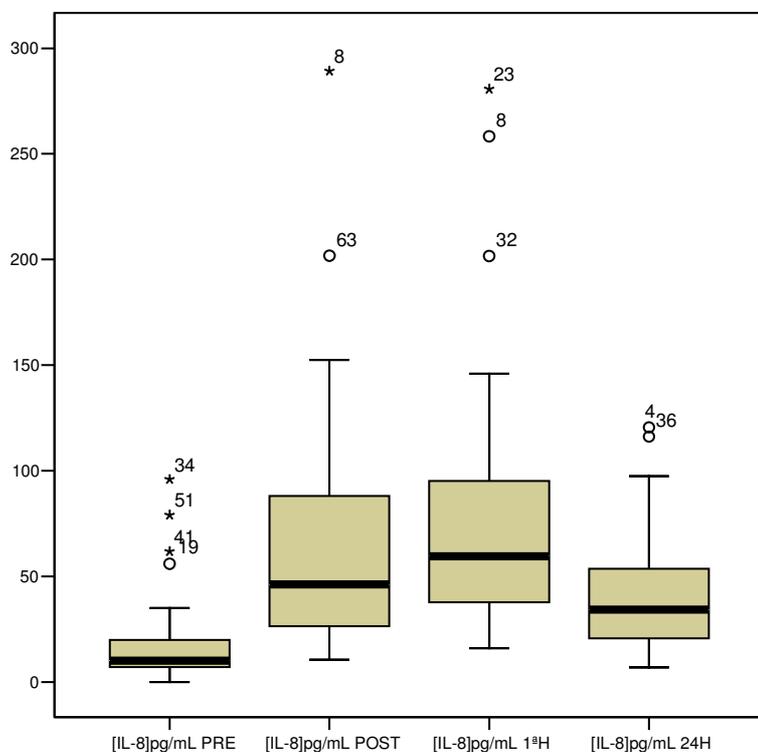
Figura 4. Diagrama de diagramas barras de error de los niveles de p40 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación.



	[p40] pg/ml PRE	[p40] pg/ml POST	[p40] pg/ml 1 H	[p40]pg/ml 24H
Media	141,09	130,78	142,28	92,59
Mediana	113,20	104,76	119,20	73,63
Valor mínimo	9,33	-5,67	10,33	,00
Valor máximo	1095,33	948,67	1137,00	475,33
Desviación estándar	137,71	120,60	143,37	86,34

Se encontraron diferencias significativas en la concentración de p40 entre los distintos tiempos analizados ($p < 0,05$ en todos los casos).

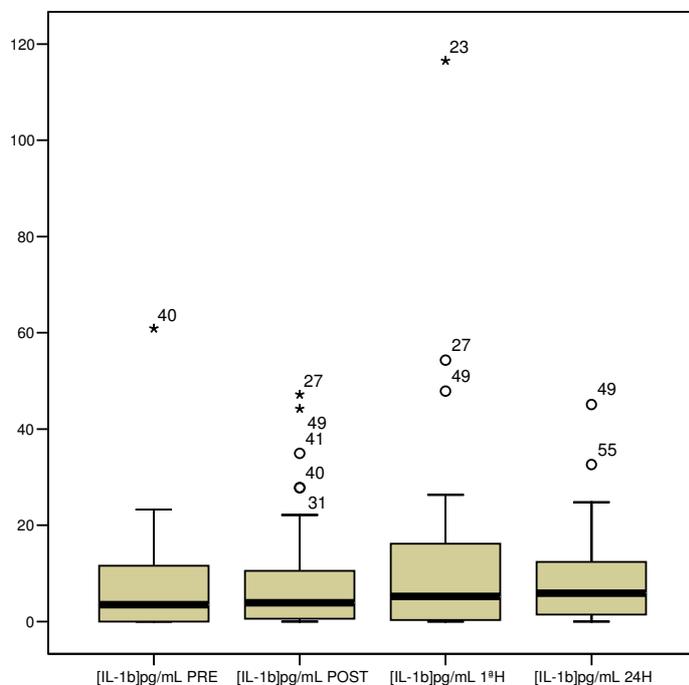
Figura 5. Diagrama de diagramas barras de error de los niveles de IL-8 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación.



	[IL-8] pg/mL PRE	[IL-8] pg/mL POST	[IL-8] pg/mL 1 H	[IL-8] pg/mL 24H
Media	16,92	63,43	76,38	42,33
Mediana	10,25	46,91	59,48	34,99
Valor mínimo	,00	10,51	16,04	7,01
Valor máximo	95,90	289,17	280,65	144,25
Desviación estándar	17,85	49,82	53,58	29,72

Se encontraron diferencias significativas en la concentración de IL-8 entre los distintos tiempos analizados ($p < 0,05$ en todos los casos).

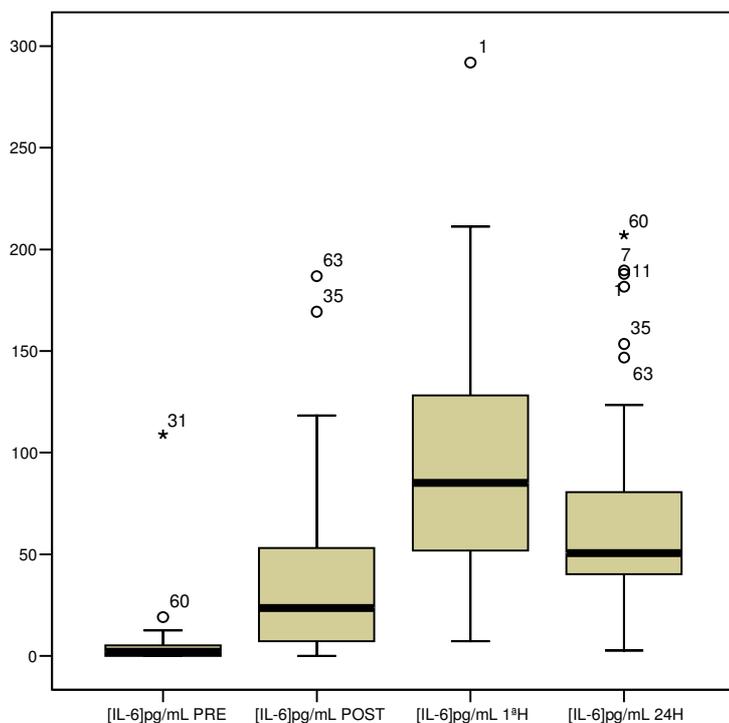
Figura 6. Diagrama de diagramas barras de error de los niveles de IL-1 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación.



	[IL-1] pg/mL PRE	[IL-1] pg/mL POST	[IL-1] pg/mL 1 H	[IL-1] pg/mL 24H
Media	6,96	7,85	11,32	8,18
Mediana	3,28	3,91	6,31	5,93
Valor mínimo	,00	,00	,00	,00
Valor máximo	60,88	47,16	116,50	45,09
Desviación estándar	9,80	10,37	17,87	8,90

No existieron diferencias significativas en la concentración de IL-1 entre los distintos tiempos analizados ($p > 0,05$).

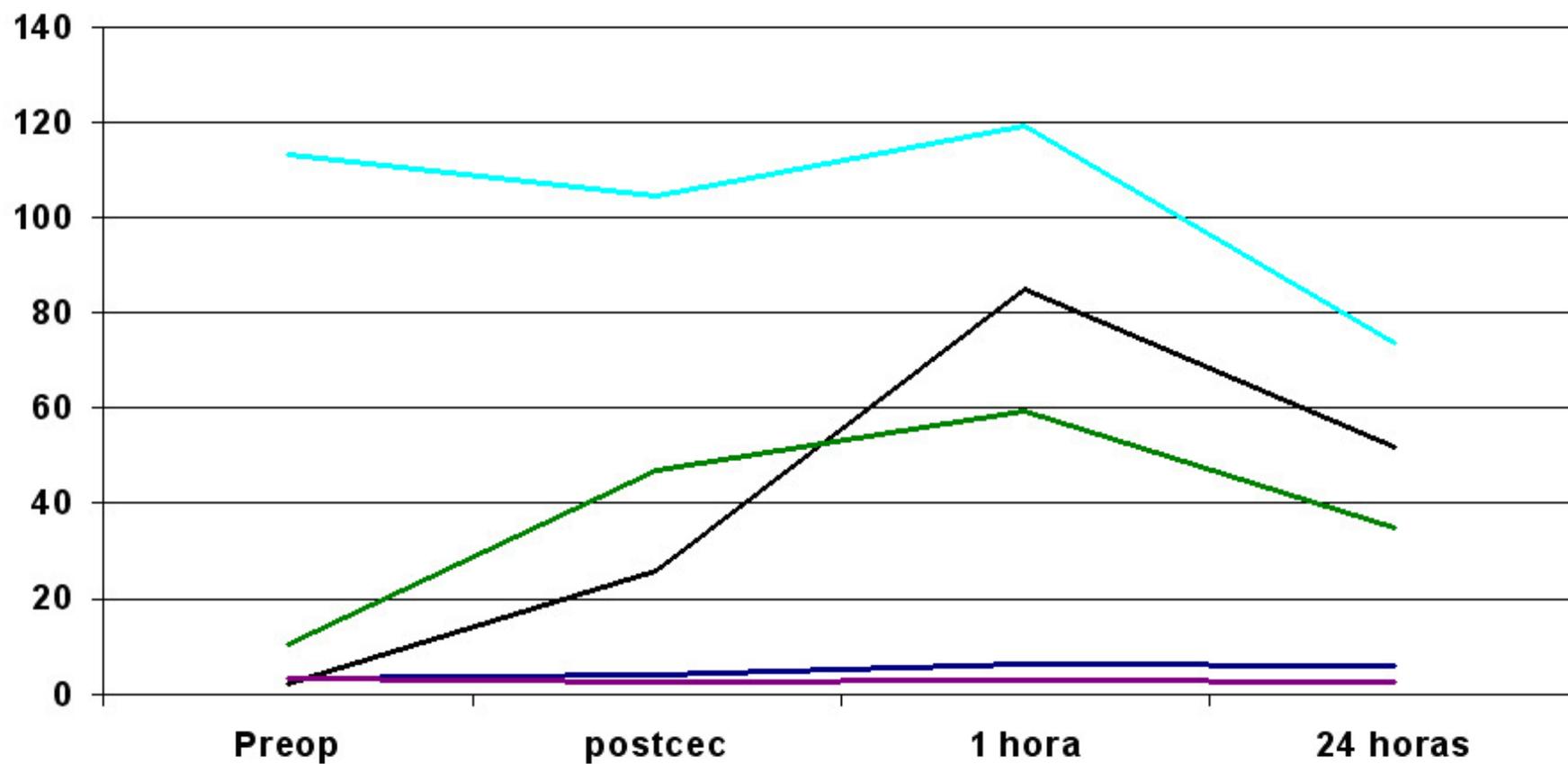
Figura 7. Diagrama de diagramas barras de error de los niveles de IL-6 en el total de pacientes en los distintos momentos de determinación. Valores de la media, la mediana, desviación estándar y valores mínimo y máximo en cada momento de determinación.



	[IL-6] pg/mL PRE	[IL-6] pg/mL POST	[IL-6] pg/mL 1ªH	[IL-6] pg/mL 24H
Media	4,82	39,28	98,69	72,73
Mediana	1,97	26,04	85,09	52,04
Valor mínimo	,00	,00	7,31	2,69
Valor máximo	108,92	186,90	291,92	207,08
Desviación estándar	14,06	40,53	58,03	49,21

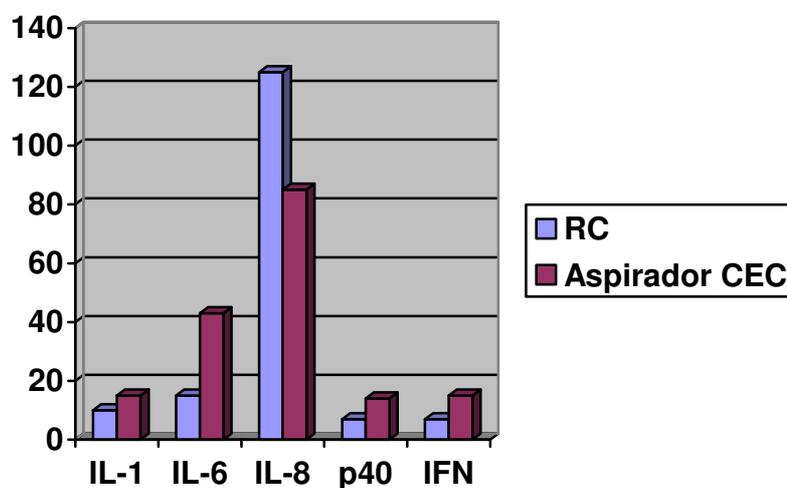
Se encontraron diferencias significativas en la concentración de IL-6 entre los distintos tiempos analizados ($p < 0,05$ en todos los casos).

Figura 8: Distribución de los niveles de citoquinas a lo largo de del período perioperatorio, en pg/ml (valores de la mediana)



En la *Figura 9* se representan la comparación de las concentraciones de citoquinas en el contenido del recuperador celular y en el sistema de succión de cardiotoromía, con su correspondiente análisis estadístico.

Figura 9. Concentración de las distintas citoquinas en los reservorios del recuperador celular y el aspirador de bomba.

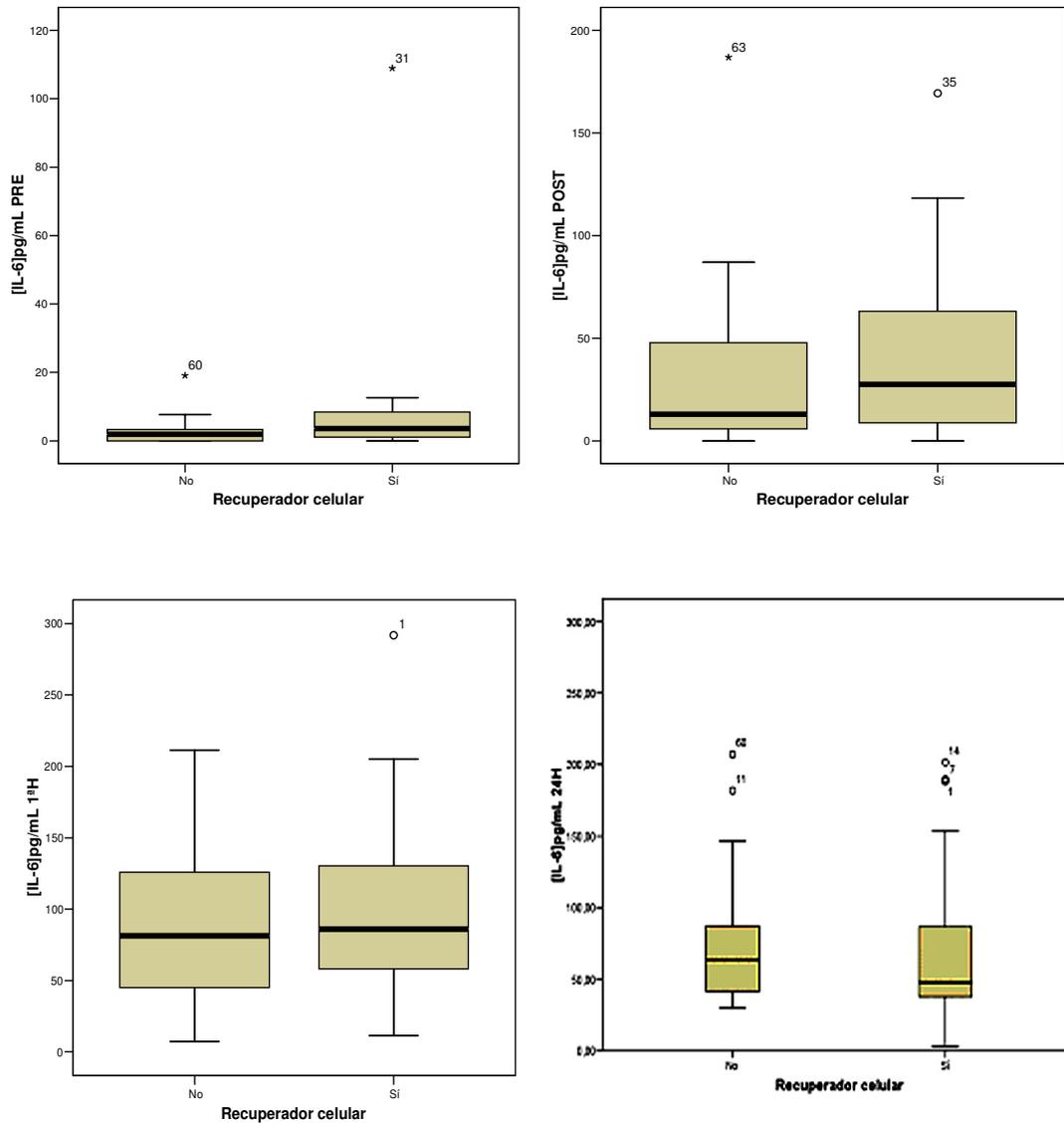


	autotransfusión	n	media	desviación estándar	p
IL-1 (pg/mL)	succión de cardiotoromía	29,00	14,99	28,64	0,50
	recuperador	18,00	10,23	8,63	
IL-6 (pg/mL)	succión de cardiotoromía	29,00	42,78	45,11	0,01
	recuperador	28,00	15,19	20,79	
IL-8 (pg/mL)	succión de cardiotoromía	29,00	84,61	53,90	0,03
	recuperador	29,00	124,79	78,27	
p40 (pg/mL)	succión de cardiotoromía	29,00	107,06	54,01	0,01
	recuperador	28,00	44,61	48,23	
IFN- γ (pg/mL)	succión de cardiotoromía	24,00	14,39	34,32	0,36
	recuperador	28,00	6,63	25,76	

Existió una concentración de IL-6 y p40 significativamente mayor en la sangre almacenada en el sistema de succión de cardiotoromía respecto a la sangre procesada con el recuperador ($p=0,01$ en ambos casos), y una concentración de IL-8 significativamente mayor en la sangre procesada con el recuperador ($p=0,03$). No existieron diferencias significativas en las concentraciones de IL-1 e IFN- γ en la sangre analizada en los dos sistemas.

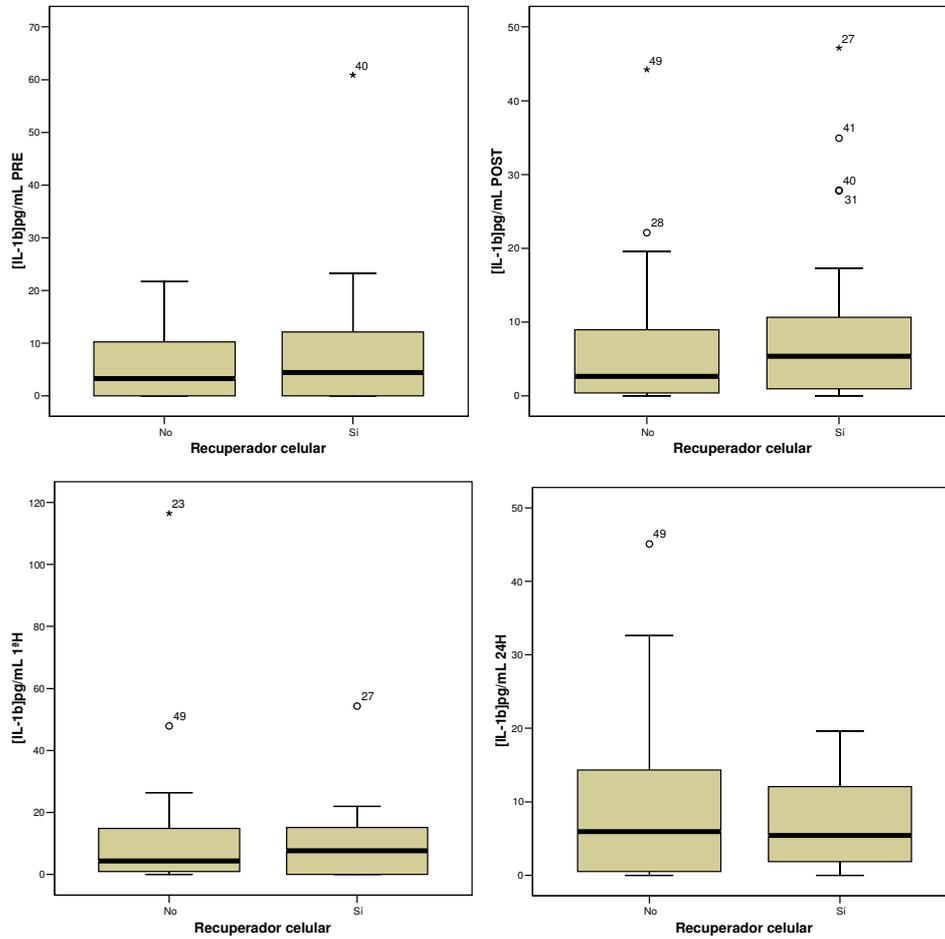
En las *Figuras 10 a 14* se ilustran los niveles de interleuquinas en los dos grupos de pacientes en los distintos momentos de determinación, en forma de diagramas de barras de error, y con su correspondiente análisis estadístico.

Figura 10. Representación de los niveles de IL-6 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación



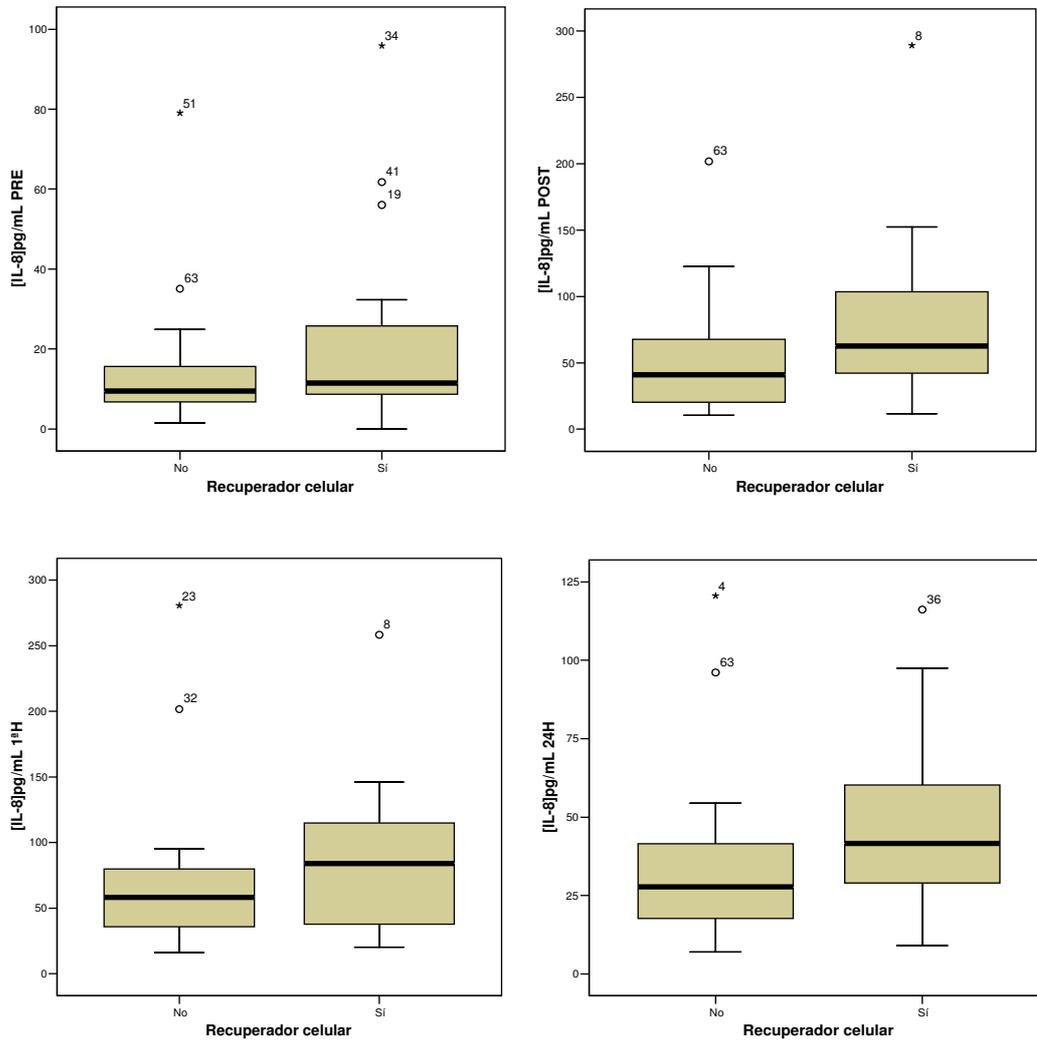
No existieron diferencias significativas en la concentración de IL-6 entre ambos grupos de pacientes en los distintos momentos de determinación de muestras ($p > 0.05$ en todos los casos).

Figura 11. Representación de los niveles de IL-1 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación.



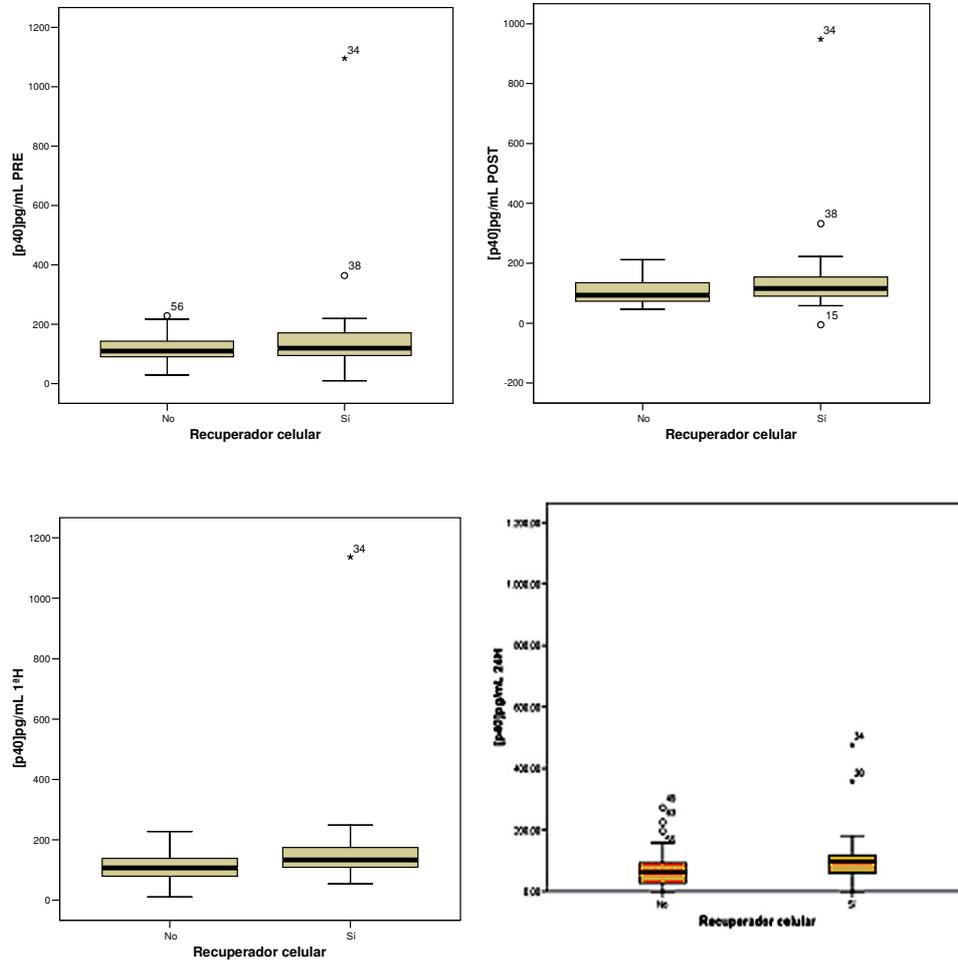
No existieron diferencias significativas en la concentración de IL-1 entre ambos grupos de pacientes en los distintos momentos de determinación de muestras ($p > 0.05$ en todos los casos).

Figura 12. Representación de los niveles de IL-8 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación.



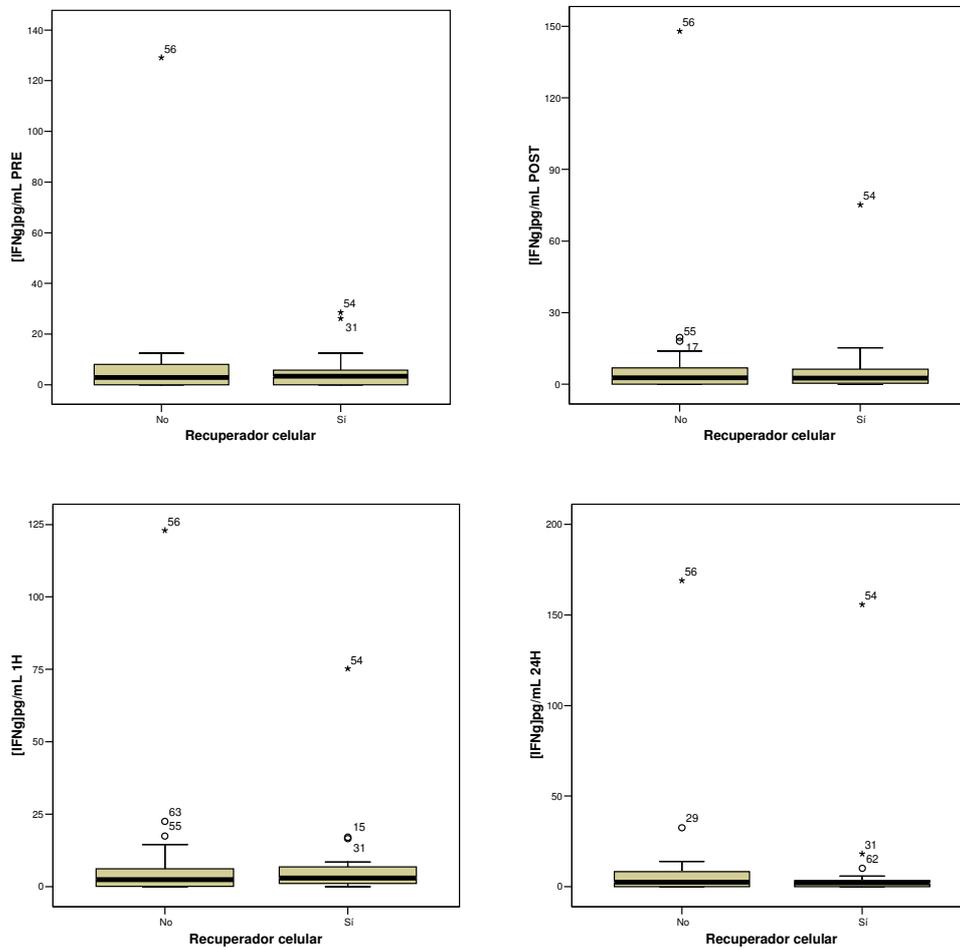
Existieron diferencias entre ambos grupos de pacientes en el momento de finalización del BCP y a las 24 horas tras la cirugía, siendo en esos tiempos los niveles de IL-8 significativamente mayores en el grupo de pacientes intervenidos con recuperador ($p=0,034$ y $p=0,013$, respectivamente).

Figura 13. Representación de los niveles de p40 en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación.



Existieron diferencias entre ambos grupos de pacientes a la hora tras la cirugía, siendo en este momento la concentración de p40 significativamente mayor en el grupo de pacientes intervenidos con recuperador ($p=0,017$).

Figura 14. Representación de los niveles de IFN- γ en los pacientes con y sin recuperador en los distintos momentos de determinación.



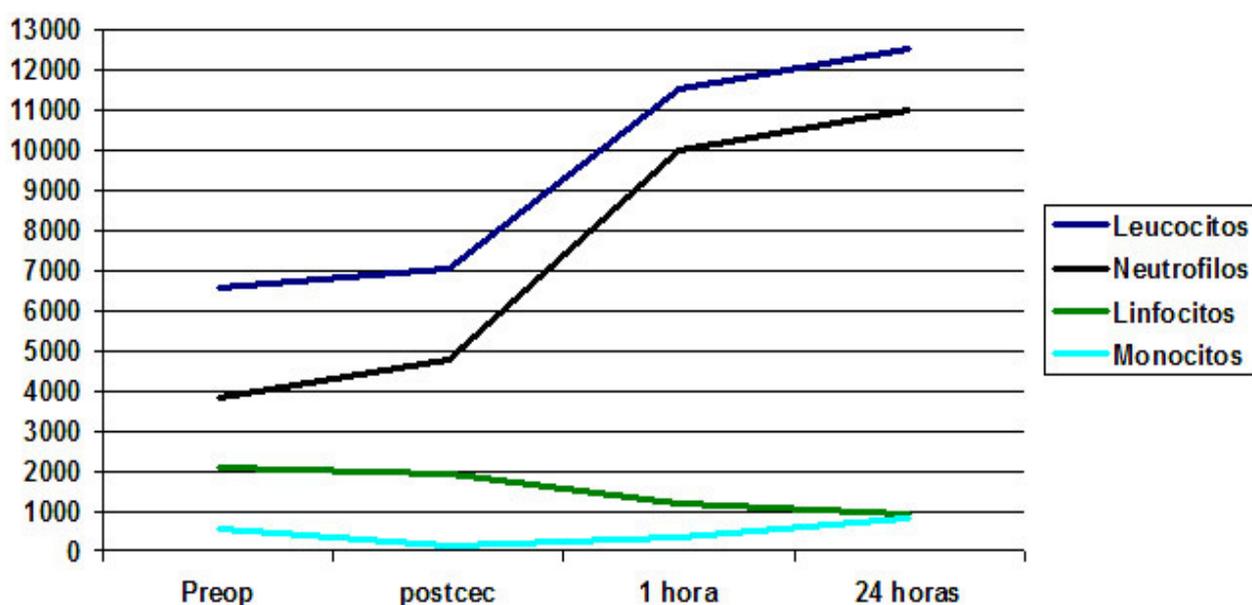
No existieron diferencias significativas en la concentración de IFN- γ entre ambos grupos de pacientes en los distintos momentos de determinación de muestras ($p > 0.05$ en todos los casos).

Se compararon los niveles de citoquinas determinados con las características clínicas de los pacientes, sin que se encontrase ninguna relación estadísticamente significativa a excepción de los pacientes coronarios, que presentaron una mayor concentración post-CEC en los niveles de IL-6 e IL-8 (35 vs. 87 pg/ml., $p= 0,01$ y 59 vs. 114 pg/ml., $p=0,02$ respectivamente).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre los niveles de citoquinas y la diabetes, sexo, dislipemia, fiebre postoperatoria, enfermedad vascular periférica, status al alta, estancia hospitalaria, tiempos quirúrgicos, hemograma preoperatorio o postquirúrgico ($p>0,05$ en todos los casos).

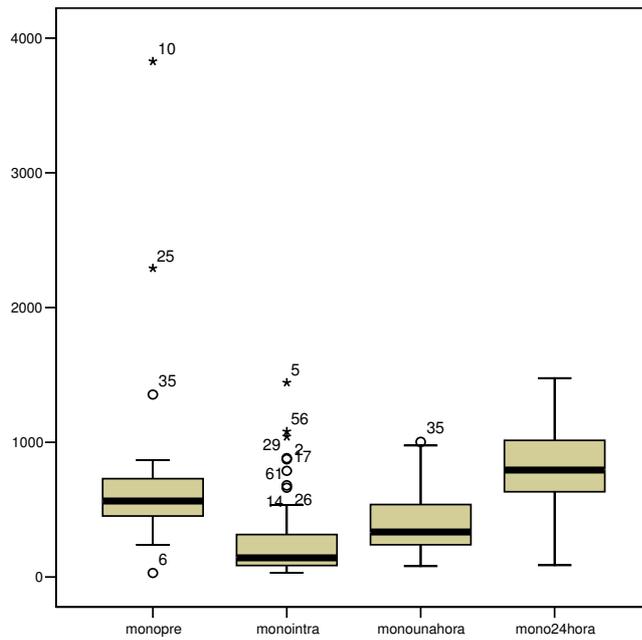
En la *Figura 15* se ilustra la evolución de la concentración de los distintos componentes de la serie blanca a lo largo del tiempo de determinación de muestra.

Figura 15: Distribución de los distintos componentes de la serie blanca en el tiempo por mililitro (mediana)



Asimismo, dentro de la serie blanca, se determino la concentración de monocitos en los pacientes en los distintos tiempos de determinación de muestras (*Figura 16*).

Figura 16. Representación de los niveles de monocitos en los pacientes a lo largo de los distintos períodos de determinación de muestras.



No existieron diferencias significativas en la concentración de monocitos entre ambos grupos de pacientes en los distintos momentos de determinación de muestras ($p > 0.05$ en todos los casos).

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 Introducción

En los últimos años, pocas disciplinas médicas y quirúrgicas han experimentado un avance tan importante como lo ha hecho la cirugía cardíaca. Lo que hace apenas cuatro décadas era un campo exclusivamente limitado para unos pocos grupos pilotos en cada país, hoy representa un puntal indispensable en la lista de especialidades quirúrgicas en la mayoría de los centros hospitalarios de todo el mundo.

En España, podemos considerar que la era moderna de la cirugía se inicia en 1958, cuando el Dr. Gregorio Rábago y su equipo de la Fundación Jiménez Díaz realizan la primera intervención con circulación extracorpórea, no sólo en nuestro país, sino también en Europa. Desde entonces y hasta la actualidad, la utilización de circulación extracorpórea se ha ido convirtiendo en una técnica rutinaria y estandarizada en la mayoría de intervenciones de cirugía cardíaca. Según datos del Registro Anual de Actividad de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular, en 2007 se realizaron en España 14.689 intervenciones de cirugía cardíaca en adultos, de las cuales 9.047 fueron procedimientos de reemplazo valvular y 5.642 cirugías coronarias⁵⁹

El servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Universitario de La Princesa fue uno de los primeros en activo en España. Inicialmente dirigido por el Dr. Castrofariñas, después fue el Doctor Juan Duarte Manzanal quien se hizo cargo de su dirección desde el año 1988 hasta la actualidad. En dicho período, en este hospital se han formado numerosos cirujanos adjuntos y se ha coordinado la actuación quirúrgica con distintos servicios como el de Anestesiología y Reanimación, Cuidados Intensivos y

Cardiología. Igualmente, el Hospital de La Princesa ha colaborado durante muchos años en la docencia de la especialidad con la Universidad Autónoma de Madrid.

Son muchos los avances tecnológicos y científicos que se han desarrollado en la cirugía cardíaca en las últimas décadas, avances necesarios para poder asumir el hecho de que han aumentado la edad y el número de patologías asociadas de los pacientes con el paso de los años.

La autotransfusión o transfusión de sangre autóloga con recuperador de células o *cell saver* se inició en los años 70 en los Estados Unidos, como respuesta al rápido y creciente desarrollo de las intervenciones de cirugía cardíaca durante aquella década, y su uso se generalizó en todo el mundo durante las dos siguientes décadas. Hoy en día, el ahorro de sangre mediante la utilización del recuperador de células es una terapia ampliamente extendida que permite la conservación de sangre alogénica durante la cirugía. Numerosos estudios han analizado la utilidad del recuperador como ahorrador de hemoderivados en la cirugía cardíaca convencional con circulación extracorpórea, concluyendo la mayoría de ellos que este sistema reduce las necesidades transfusionales en los pacientes de alto riesgo²⁷⁻³⁰. Sin embargo, su utilización en pacientes de bajo riesgo resulta controvertida y, de hecho, algunos autores han descrito que si se realiza una cuidadosa hemostasia intraoperatoria en estos pacientes, el recuperador puede no ser una medida efectiva en relación a su coste²¹. Por otra parte, el impacto real del recuperador de células sobre la respuesta inflamatoria postquirúrgica en cirugía cardíaca es también un tema controvertido, existiendo resultados dispares en la literatura sobre los efectos sobre esta respuesta, fundamentalmente sobre los niveles de mediadores inflamatorios en sangre.

Para evaluar la utilidad del sistema recuperador de células en pacientes definidos como de bajo riesgo, se diseñó un estudio aleatorizado en el que un grupo de pacientes fueron intervenidos con recuperador celular (grupo RC) y otro grupo de pacientes sin recuperador (grupo Co). El objetivo primario fue comprobar si el recuperador de células modificaba la respuesta inflamatoria que se produce en las intervenciones de cirugía cardíaca. Igualmente se analizó si las necesidades transfusionales y los resultados clínicos diferían entre ambos grupos. Un cálculo del tamaño muestral indicó que 60 pacientes randomizados presentaban una potencia estadística suficiente para poder responder a estas preguntas. Desde el principio se pretendió reclutar 65 pacientes para poder paliar los posibles pérdidas de sujetos, inevitables en cualquier estudio. Finalmente, se consiguió reclutar un total de 63 pacientes.

6.2 Características demográficas de la muestra

La mayor parte de los pacientes incluidos en nuestro estudio (78%) precisaron algún tipo de sustitución valvular (n=55). Seis pacientes fueron intervenidos de revascularización coronaria con CEC (9.5%) y dos pacientes precisaron otro tipo distinto de cirugía. Esta proporción se debe a al número cada vez mayor de afección valvular degenerativa, justificado por el creciente envejecimiento de la población y a pesar de la progresiva disminución de la enfermedad reumática en los países desarrollados⁶⁰, y al decreciente número de pacientes coronarios debido a los avances producidos en el campo de la Cardiología Invasiva. De hecho, según datos del Registro Anual de Actividad de la Sociedad Europea de Cirugía Cardiovascular y Torácica en 2006, España ocupa el primer lugar en proporción de intervenciones de reemplazo valvular sobre el total de actividad quirúrgica⁶¹. Cabe comentar, sin embargo, que en el

período de realización de nuestro estudio (febrero a junio de 2009) el número de pacientes coronarios fue algo más del doble, pero estos pacientes fueron intervenidos sin CEC, por lo que no pudieron ser incluidos en nuestro estudio.

La edad media de los pacientes en el presente estudio fue de $64,7 \pm 12,3$ años. La elevada edad de los pacientes de la muestra es un hallazgo que coincide con la tendencia demográfica actual, puesto que es un hecho fehaciente que la edad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca se ha incrementado en los últimos años⁶²

El aumento en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, ligado a la mayor longevidad y al envejecimiento progresivo de la población, hace cada vez más frecuente la necesidad de la cirugía cardíaca en el paciente anciano⁶³. A pesar de esto se ha demostrado que la cirugía cardíaca en pacientes octogenarios seleccionados ofrece resultados similares a los obtenidos en otros ancianos más jóvenes, con una buena supervivencia y calidad de vida a medio plazo⁶⁴.

La mayor proporción de varones (2 de cada 3 pacientes intervenidos) resulta achacable, por una parte, a que la mayor parte de las cirugías (49.2%) fueron procedimientos de sustitución valvular aórtica, siendo la patología de esta válvula más frecuente en varones⁶⁵. Por otra parte, en el trabajo se incluyeron exclusivamente pacientes con bajo riesgo quirúrgico y el sexo femenino es un factor que eleva el índice de riesgo quirúrgico utilizado (EuroSCORE logístico) (*Anexo 4*). De ahí la menor incidencia de mujeres entre los pacientes de la muestra. Entre los distintos factores de comorbilidad que presentaron los pacientes, los más frecuentes fueron la presencia de hipertensión arterial (69.8%), clase funcional NYHA III-IV (44.5%), dislipemia (42.9%), fibrilación auricular (28.6%) y diabetes mellitus (27%).

En general, las características demográficas de los pacientes, a pesar de seleccionar pacientes con criterios de bajo riesgo, coinciden con las descritas en diversos estudios de pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca con recuperador de células^{6, 32, 66, 67}.

Para poder analizar la influencia del recuperador celular en nuestros pacientes, era necesario demostrar que la muestra de dichos pacientes era homogénea en cuanto a las características clínicas y demográficas. En conjunto, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en las distintas variables analizadas, salvo un valor medio de índice de superficie corporal (BSA) ligeramente menor en el grupo control. Aunque este hallazgo probablemente sea casual, algunos autores han descrito que un bajo valor de BSA puede asociar mayor morbilidad perioperatoria en los pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica^{68, 21}. Del mismo modo, un BSA muy bajo es un factor de riesgo de sangrado perioperatorio en los procedimientos de cirugía cardíaca.

Tampoco existieron diferencias significativas en los parámetros analíticos preoperatorios en ambos grupos de pacientes.

6.3 Determinación del riesgo quirúrgico

La determinación del riesgo quirúrgico de los pacientes se realizó mediante el índice EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) logístico (*Anexo 3*). El EuroSCORE es un modelo predictor de la mortalidad hospitalaria en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca, y se construyó sobre una base de datos europea del orden de 20.000 pacientes intervenidos durante el último trimestre de 1995. España contribuyó con más de 2.000 casos aportados por más de 20 servicios de cirugía cardíaca. Su funcionamiento ha sido suficientemente validado en el entorno

europeo con buena discriminación y calibración⁶⁹, y se ha convertido en el modelo más utilizado tanto en Europa como en el resto del mundo en este tipo de pacientes⁷⁰.

Entre las dos variantes de este modelo, se ha descrito que el modelo logístico proporciona una previsión más realista del riesgo de mortalidad quirúrgica que el modelo estándar o aditivo, y por ello se recomienda su utilización en los estudios de morbimortalidad quirúrgica, especialmente a la hora de diferenciar entre los grupos de bajo y alto riesgo quirúrgico^{71,72}. El sistema de Euroscore se adjunta en el *Anexo 4*.

En distintos estudios que han utilizado modelos de EuroSCORE logístico para determinar el bajo y alto riesgo quirúrgico, se acepta como punto de corte óptimo para distinguir ambos grupos de pacientes un valor comprendido entre el 8 y el 10%^{73, 74}. Determinamos como valor de corte para catalogar a los pacientes de bajo riesgo quirúrgico un EuroSCORE logístico menor o igual al 10%, de acuerdo con los datos de morbimortalidad recogidos en nuestro hospital. Nuestro estudio se centró en pacientes de bajo riesgo debido a que, como se ha comentado previamente, es en estos pacientes en los que la indicación del uso del recuperador celular resulta más controvertida. El valor medio de EuroSCORE logístico de los pacientes de la muestra fue del $4,3 \pm 2,8\%$. En conjunto, los pacientes de bajo riesgo quirúrgico incluidos en el estudio supusieron el 39% de todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el período de reclutamiento de sujetos para el estudio.

6.4 Morbi-mortalidad

La mortalidad quirúrgica global (definida según las Guías de la Sociedad Americana de Cirugía Cardio-Torácica)⁷⁶ fue del 6,3% (n=4). Tres de los pacientes fallecieron por causa cardíaca (un fallo cardíaco intraoperatorio y dos por infarto agudo de miocardio postoperatorio) y otro paciente falleció a causa de una mediastinitis. Esta cifra resulta similar a la descrita en otras series de pacientes intervenidos de cirugía coronaria y valvular, y que incluyen tanto pacientes de bajo como de alto riesgo^{75, 77 13, 77, 78}, y se sitúa dentro del rango previsto por el índice EuroSCORE ($4,3 \pm 2,8\%$). En la revisión de la literatura, no hemos encontrado datos acerca de la mortalidad quirúrgica observada en series con pacientes exclusivamente de bajo riesgo quirúrgico (definido como un índice EuroSCORE logístico $\leq 10\%$).

La diferencia de mortalidad entre los dos grupos de pacientes no fue estadísticamente significativa. Un reciente metaanálisis publicado por Wang y col.⁷⁵, que analiza los más importantes ensayos clínicos realizados hasta la fecha en pacientes intervenidos sin y con recuperador de células, concluye que no existieron diferencias significativas en cuanto a mortalidad.

Las principales complicaciones quirúrgicas fueron la fibrilación auricular postoperatoria (7/63, 11.1%), las infecciones (5/63, 7.9%), el bajo gasto cardíaco postoperatorio (4/63, 6.3%), IAM postoperatorio (3/63, 4.7%), ictus postoperatorio (2/63, 3.1%) y la insuficiencia renal (2/63, 3.1%). En el estudio no se produjo ninguna reintervención por sangrado en los pacientes. La incidencia de las complicaciones descritas fue similar en los pacientes intervenidos con el sistema recuperador de sangre y pacientes del grupo control, sin existir diferencias estadísticamente significativas respecto a ninguna de ellas.

La incidencia de estas complicaciones resulta similar a la descrita en otras series, que incluyen tanto pacientes de bajo como de alto riesgo. Wang y col.⁷⁵, también describieron la fibrilación auricular postoperatoria como complicación más frecuente en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con y sin recuperador, así como la ausencia de diferencias significativas entre la incidencia de complicaciones entre uno y otro grupo, como también observaron Kelin y col.³². En la revisión de la literatura, tampoco hemos encontrado datos sobre la incidencia de complicaciones observada en series con pacientes exclusivamente de bajo riesgo quirúrgico (definido como un índice EuroSCORE logístico $\leq 10\%$).

La incidencia de las complicaciones en las intervenciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ha aumentado progresivamente en los últimos años, debido al cambio progresivo en las características de la población que se somete a cirugía respecto a las décadas anteriores. Por todo ello, las complicaciones postoperatorias se observan con frecuencia, pudiendo alcanzar hasta el 30% de los casos, y todas ellas se encuentran relacionadas directamente con el procedimiento y su evolución inmediata dentro de los primeros 30 días del postoperatorio.

En la actualidad se justifica un abordaje terapéutico encaminado a la reducción y la prevención de estas complicaciones. Además, si se presentan, requieren una identificación precoz y un tratamiento oportuno e intensivo, con la finalidad de disminuir al máximo la morbimortalidad.

6.5 Sangrado

Debido al diseño del estudio, se excluyeron los pacientes que cumplían criterios del alto riesgo de sangrado y sólo se incluyeron los de bajo riesgo, con el objeto de que el sangrado perioperatorio objetivado pueda relacionarse con la utilización o no del recuperador de células y no con las características de los pacientes. Para definir el riesgo de sangrado de los pacientes nos basamos en los criterios de las Guías de la Sociedad Americana de Cirugía Cardio-Torácica²¹, catalogando como pacientes de alto riesgo de sangrado a aquellos que presentaban al menos dos de los siguientes criterios: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, superficie corporal $<1.6 \text{ m}^2$, hemoglobina $< 13 \text{ g/dl}$ en varones y $< 12 \text{ g/dl}$ en mujeres, trombopenia (n° plaquetas < 50.000) o alteraciones plaquetarias, alteraciones de la coagulación, ingesta de aspirina o clopidogrel o tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

La única variable que se relacionó de forma significativa con un mayor riesgo de sangrado fue la hipertensión pulmonar severa ($RR=3,5$). No se relacionaron de forma significativa con la necesidad transfusional, entre otros, el sexo, la presencia de diabetes mellitus, la FA, la estancia en UVI, y la estancia total hospitalaria.

El volumen de sangrado postquirúrgico en los pacientes intervenidos con recuperador fue mayor que en los pacientes del grupo control, tanto a las 6 horas (223 ± 155 vs. 160 ± 99) como a las 24 horas (538 ± 430 vs. 366 ± 146), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,06$ a las 6 horas y $p=0,05$ a las 24 horas). Sin embargo, dado el resultado estadístico, muy próximo al límite de significación, es de esperar que sí se obtendría una diferencia significativa en cuanto al sangrado a favor del grupo RC si se aumentara la muestra de pacientes.

6. 6 Necesidades transfusionales

En nuestro estudio se transfundieron un total de 59 concentrados de hematíes, lo que supone una media de 0,94 concentrados de hematíes por paciente. Un total de 25 pacientes precisaron ser transfundidos, sin que se evidenciasen diferencias entre los pacientes del grupo RC y el grupo Co. En los quirófanos de cirugía cardíaca del Hospital Universitario de la Princesa, se transfundieron 874 concentrados de hematíes en el año 2008, que supusieron un total del 7% de todos los concentrados de hematíes transfundidos ese año (12.395).

En el estudio se encontró que los pacientes que precisaron transfusión de concentrados de hematíes presentaban con mayor frecuencia una hemoglobina preoperatoria < 13.3 g/dl ($p=0,001$), y un hematocrito preoperatorio $<39.7\%$ ($p=0,01$), un bajo número de plaquetas preoperatorias ($p=0,03$) y un bajo valor del índice BSA ($p=0.001$). También encontramos que en estos pacientes fue más frecuente la presencia de dislipemia ($p=0,03$).

Diversos autores también han descrito que la presencia de anemia, plaquetopenia, un bajo valor de BSA y la dislipemia son factores predictivos de mayor riesgo de sangrado²¹ y de transfusión⁷⁹ en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. De hecho, algunos autores han descrito que la presencia de determinados factores como la anemia pueden ser considerados como factores predictivos independientes de un mayor riesgo de efectos adversos y sangrado perioperatorio^{13, 21, 56, 80}.

También se ha descrito que la edad avanzada, la cirugía coronaria⁷⁹, el tipo de cirugía y el tiempo quirúrgico²¹ son factores de mayor riesgo transfusional. Otros factores de riesgo descritos son los procedimientos urgentes, el tratamiento con fármacos antitrombóticos, las reintervenciones, las cirugías complejas y los pacientes

con EPOC. Muchos de estos factores fueron criterios de exclusión en el estudio, razón por la cual no se reprodujeron estos resultados. Resulta interesante comentar que, a pesar de que la anemia (hemoglobina < 13 g/dl en varones y 12 g/dl en mujeres) fue un criterio de exclusión, los pacientes con hemoglobina por debajo de 13,3 se transfundieron más del doble que los demás pacientes. Esto apunta a que los valores de hemoglobina preoperatorios son vitales para evitar las necesidades transfusionales, y que las medidas para mejorar los niveles de hemoglobina preoperatorios pueden ser muy efectivas. En el estudio, el recuperador celular no parece influir en las necesidades transfusionales de la muestra, incluso en aquellos pacientes con unos valores bajos de hemoglobina preoperatoria. La superficie corporal fue también importante a pesar de que en nuestro estudio se excluían los pacientes con un BSA < 1,6.

Existe un consenso generalizado sobre la necesidad de identificar el subgrupo pacientes de alto riesgo propensos a consumir la mayoría de hemoderivados disponibles durante y tras la cirugía, ya que serán quienes más se beneficien de las estrategias multidisciplinarias de ahorro de sangre. Sin embargo, no está tan clara esta necesidad en los pacientes de bajo riesgo. De hecho, varios autores sugieren que la realización de una adecuada hemostasia intraoperatoria en estos pacientes podría justificar la no utilización rutinaria de los dispositivos recuperadores de células como una medida efectiva en relación al coste^{28, 81-84}.

En el presente estudio, centrado en pacientes de bajo riesgo, no existieron diferencias significativas entre la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos entre los pacientes intervenidos con el recuperador de células y los pacientes del grupo control. Tampoco fue significativa la cantidad de otros hemoderivados transfundidos (plasma y plaquetas).

Estos resultados contrastan con lo publicado por algunos autores^{28, 31, 75}, quienes han descrito que el uso de recuperador asocia una disminución de las necesidades transfusionales tanto de concentrados de hematíes como del resto de hemoderivados. Sin embargo, una revisión más detenida de estos estudios permite deducir que gran parte de ellos carecen de gran rigor metodológico (no fueron ensayos ciegos y se realizó seguimiento incompleto de los pacientes), los pacientes incluidos presentaban una gran heterogeneidad (se incluyeron todo tipo de cirugías, sin y con CEC, y pacientes de alto y bajo riesgo) y los protocolos de transfusión de cada centro participante carecían de homogeneidad^{28, 30, 75}.

Klein y col.³², en una serie de pacientes con criterios de exclusión similares a los del presente estudio (pacientes que rechazaron la transfusión de hemoderivados, cirugía cardíaca o torácica previa, coagulopatía, contraindicación de antifibrinolíticos, participación en otro estudio, requerimiento expreso del uso de recuperador de células por el cirujano, cirugías con alto riesgo de transfusión como trasplantes o cirugía de aorta), encontraron que el uso de recuperador de células no disminuye la proporción de pacientes expuestos a transfusiones de hemoderivados. Más aún, Rubens y col.⁸⁵, también en pacientes sin criterios alto riesgo de sangrado (déficits neurológicos, coagulopatía, diátesis hemorrágica, plaquetas <140.000, insuficiencia hepática o renal), han descrito que el uso de recuperador de células asocia mayor sangrado postoperatorio a las 24 horas y mayor consumo de hemoderivados alogénicos en los pacientes. Djajani y col.⁸⁶ también han descrito un mayor índice de transfusión de plasma fresco congelado en los pacientes con recuperador.

Los resultados del presente estudio son similares a los de Klein y col.³², al no existir diferencias significativas en el consumo de hemoderivados entre los pacientes intervenidos sin y con recuperador de células. Además se observó mayor tendencia a

sangrado en el grupo de pacientes con recuperador, aunque sin llegar a ser una diferencia significativa. También en el presente estudio la cantidad media de sangre recuperada y reinfundida a los pacientes fue similar al de Klein y col.³².

6.7 Respuesta inflamatoria

Las manifestaciones clínicas producidas por la respuesta inflamatoria inherente a las intervenciones de cirugía cardíaca constituyen una importante causa de morbimortalidad en los pacientes. Esta respuesta tiene carácter difuso, rápido e inespecífico y posee un gran componente humoral y celular, produciendo daño en múltiples tejidos. Las manifestaciones clínicas pueden ser múltiples e incluyen fallo respiratorio, disfunción renal, trastornos hemorrágicos y fallo multiorgánico. Pueden existir desde pacientes con muy pocos síntomas hasta otros que manifiestan un síndrome clínico sistémico severo⁴⁹. La minimización de los efectos de esta respuesta inflamatoria es, hoy en día, uno de los retos más importantes en el campo de la anestesiología en cirugía cardíaca.

La activación de esta respuesta es un proceso complejo y multifactorial. Se produce en distintas fases y son varios los mecanismos desencadenantes (el contacto de la sangre con las superficies artificiales no fisiológicas del circuito de circulación extracorpórea, la liberación de endotoxinas, la isquemia y el propio trauma quirúrgico)^{52, 34} y los mediadores implicados, siendo las citoquinas los más importantes. En varios estudios se ha documentado la elevación de la concentración sérica de citoquinas en estos pacientes tras los procedimientos de cirugía cardíaca^{12, 35, 52, 87-91}, y esta elevación se ha relacionado con una peor evolución en los pacientes intervenidos¹².

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular producidas por los leucocitos. Las producidas fundamentalmente por las células fagocíticas mononucleares (monocitos) y otras células presentadoras de antígenos (CPAs) se denominan citoquinas pro-inflamatorias. Éstas se encuentran implicadas en prácticamente todo tipo de reacciones inmunológicas e inflamatorias, y son en su mayor parte responsables de la generación de la respuesta inflamatoria en los pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca con CEC. De hecho, se ha descrito una intensa activación y proliferación de los monocitos como parte fundamental de la reacción inflamatoria tras someter al paciente a un by-pass cardio-pulmonar⁹². Estas citoquinas son el factor de necrosis tumoral (FNT) y varias interleukinas como la IL1, IL-6, IL-8, IL-2, IL-15, IL-18, IL-12 e IL-23 (p40)³⁷, e interferón gamma (IFN- γ)³⁸.

En el presente estudio se determinaron los niveles séricos de la mayoría de estas citoquinas pro-inflamatorias, fundamentalmente las más directamente implicadas en la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca y con mayor traducción clínica^{12, 89}: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-23(p40) e IFN- γ . Se analizaron sus valores medios y su variabilidad a lo largo del periodo intraoperatorio y postoperatorio inmediato, tanto de forma global, como en los pacientes intervenidos con y sin recuperador celular, para tratar de establecer el efecto de dicho recuperador sobre la respuesta inflamatoria inducida. También se compararon las concentraciones de las citoquinas presentes en los circuitos del recuperador celular y en el sistema de succión de cardiotomía.

6.7.1 Variaciones globales de las citoquinas

En el análisis global de la concentración de citoquinas, llama la atención la gran dispersión y variabilidad de los valores en el conjunto de los pacientes del estudio

(intervenidos sin y con recuperador) y en todos los tiempos de determinación (preoperatorio, post-BCP, a la hora y a las 24 horas del postoperatorio). La mayor dispersión y variabilidad de valores la presentó la determinación de p40, que presentando unos valores medios que oscilaron entre $75,9 \pm 69,6$ pg/ml. (24 horas del post-operatorio) y $176,2 \pm 188,2$ pg/ ml. (1 hora post-operatorio), alcanzó en algunos pacientes valores máximos que superaban los 1000 pg/dl. (1095,33 pg/dl en el período preoperatorio y 1137 pg/ml. a 1 hora postoperatorio). Entre otras causas, estos valores pueden corresponder a los pacientes coronarios incluidos en el estudio, en quienes se ha demostrado que la concentración de interleuquinas como consecuencia de la respuesta inflamatoria postquirúrgica es significativamente mayor que en el resto de los pacientes⁶⁷.

El mayor pico de elevación de todas las citoquinas se produjo a la hora tras la cirugía, donde coincide con una elevación significativa de los niveles de monocitos. Este pico puede explicarse por la confluencia en este período de determinación de muestras de distintos factores proinflamatorios, como los efectos del trauma postquirúrgico, los fenómenos de isquemia y reperfusión, y los efectos de la retransfusión de la sangre procesada por el recuperador⁵⁴ y la succión de cardiotorax⁵⁰.

Analizando la evolución temporal de los valores medios de estas citoquinas, existieron variaciones significativas en la concentración de IL-6, IL-8 y p-40 entre todos los períodos de medición de muestras.

Los niveles de IL-6 y la IL-8 presentaron una evolución temporal similar, con una elevación significativa de sus concentraciones, que comenzó tras el cierre del BCP y se extendió hasta 1 hora tras la cirugía, cuando alcanzó sus valores máximos, presentado después un descenso significativo en su medición a las 24 horas del post-

operatorio, aunque sin llegar a descender hasta sus valores basales en el período preoperatorio.

La IL-8 es un factor quimiotáctico de los neutrófilos, contribuyendo a su adhesión a las células endoteliales, a la degranulación de sus enzimas, y a la activación de moléculas de adhesión, produciendo inflamación durante y después los fenómenos de isquemia y reperfusión, y el trauma quirúrgico en general^{87, 93-95}. Existe evidencia del papel jugado por la IL-8 en el establecimiento y preservación del entorno inflamatorio que se produce en el daño de la pared vascular⁹⁶.

La IL-6 es el principal inductor de la síntesis de los reactantes de fase aguda en los hepatocitos, aumenta el número de plaquetas circulantes, promueve la diferenciación de los monocitos y la secreción de inmunoglobulinas por los linfocitos B⁵⁴. También posee cierto efecto anti-inflamatorio, al inhibir la síntesis de IL-1 y FNT³⁶.

La elevación plasmática de ambas citoquinas en relación con la respuesta inflamatoria en las intervenciones de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ha sido documentada por distintos autores. Éstos han descrito esta elevación fundamentalmente en pacientes intervenidos de cirugía coronaria^{35, 87-90}, existiendo pocas series que incluyan cirugías de reemplazo valvular⁵⁰

Los resultados del presente estudio concuerdan con la mayoría de los publicados hasta la fecha, que han descrito una significativa elevación de la concentración basal de IL-6^{67, 89, 90, 97} e IL-8^{67, 89, 97} tras el cierre del BCP y a las pocas horas tras la cirugía. Sin embargo, el pico máximo de IL-6 se produjo en los pacientes a la hora tras la cirugía, al contrario que lo descrito por otros autores, que observaron mayores aumentos de IL-6⁹⁰ e IL-8⁸⁹ y con picos más prolongados (hasta las primeras 24 horas). Muchos de estos estudios, como se comentó previamente, se centraron exclusivamente en pacientes

coronarios, lo que podría explicar que observasen un mayor y más prolongado pico postquirúrgico de dichas citoquinas.

De hecho, al revisar la literatura se comprueba que estas elevaciones son mayores en las intervenciones de pacientes intervenidos de cirugía coronaria respecto a los pacientes valvulares⁶⁷ como se observó en el presente estudio, en el que los valores medios postquirúrgicos de IL-6 e IL-8 fueron significativamente mayores en los pacientes coronarios respecto a los pacientes valvulares. Los fenómenos de isquemia y reperfusión que se producen en estos pacientes tras la cirugía constituyen estímulos pro-inflamatorios adicionales que podrían explicar la mayor elevación de la concentración de citoquinas en estos pacientes^{12, 53}.

La concentración de IL-12 (p40) presentó un descenso significativo en sus niveles desde el período preoperatorio hasta el momento de finalizar el BCP, después un aumento significativo en su determinación a la hora tras la cirugía, y finalmente un descenso también significativo a las 24 horas tras la cirugía, alcanzando en este momento sus valores mínimos.

La IL-12 es la única citoquina que tiene en su estructura 2 cadenas polipeptídicas: la p35 y la p40, siendo esta última la de mayor tamaño. Además, esta subunidad p40 también forma parte de la estructura de la IL-23, junto con la p19³⁷.

La IL-12 es una importante promotora de la inmunidad celular y de la resistencia inicial a las infecciones y un potente estimulador de la defensa del huésped contra una variedad de patógenos. Posee la capacidad de estimular la actividad de las células NK (*natural killers*) y otros múltiples efectos sobre las diferentes poblaciones de linfocitos responsables de la inmunidad celular de nuestro organismo (diferenciación de las células T, inducción de la síntesis y secreción de otras citoquinas, aumento de la

actividad de las células citotóxicas, proliferación de las células T y NK). Algunos de estos efectos sólo son observados cuando las células son expuestas previamente a otra citoquina, la IL-2.

Se han descrito mayores niveles de IL-12 en el plasma de los pacientes con infarto de miocardio y angina inestable con respecto al resto^{98, 99, 100}, y recientemente se ha descrito que la IL-12 parece jugar un papel en la patogenia de la arterioclerosis coronaria como inductor de una respuesta inflamatoria, de forma sinérgica con el IFN- γ y la IL-17, en los linfocitos T que infiltran las células musculares lisas de la pared arterial^{38, 48}.

Algunos de estos autores también han descrito una elevación de los niveles de IL-12 en una serie de pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con CEC, elevación que se mantiene hasta después de 12 horas tras la cirugía. Esto podría explicarse, como se comentó previamente, porque los fenómenos proinflamatorios de isquemia y reperfusión son mayores en estos pacientes^{12, 53}, que presentan *per sé* unos niveles séricos mayores de esta citoquina. En el presente estudio se observó una mayor elevación de IL-12 en el grupo de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con respecto al resto, aunque comienza a descender a partir de la primera hora tras la cirugía. La menor duración de este pico de IL-12 probablemente también se deba a la menor proporción de pacientes coronarios en nuestro estudio. En la revisión de la literatura, no existen hasta el momento estudios que hayan cuantificado las variaciones de la IL-12 (o de la subunidad p40) como parte de la respuesta inflamatoria en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que incluyan pacientes valvulares.

No se observaron variaciones significativas en la concentración de IFN- γ e IL-1 entre ninguno de los períodos mencionados.

La IL-1 es un potente activador de los linfocitos T, estimulando la producción de IL-2 y la expresión de sus receptores en dichos linfocitos¹⁰¹. Durante la respuesta inmune, aumenta el flujo sanguíneo local, y clínicamente produce fiebre, letargia, somnolencia y anorexia, e hipotensión durante el shock séptico³⁶.

El IFN- γ es la citoquina más importante en la respuesta inmune celular¹⁰². Ejerce una estimulación de la presentación de antígenos y de la producción de citoquinas por los monocitos, resultando en una acumulación de macrófagos activados en el lugar de la respuesta, capaces de eliminar los patógenos intracelulares. Además estimula la capacidad destructiva de las células NK y los neutrófilos, la adherencia de los granulocitos a las células endoteliales, e inhibe la replicación viral^{36, 103}.

Al igual que en el presente estudio, Misoph y col.⁹⁷ tampoco describieron elevaciones significativas de IL-1 en el período postoperatorio de los pacientes sometidos a cirugía con CEC. Igualmente, estos mismos autores no detectaron niveles de IFN- γ en la sangre de estos pacientes. Ranjbaran y col.³⁸, sí describieron un aumento de la concentración de IFN- γ como parte de la respuesta inflamatoria en los pacientes intervenidos de cirugía coronaria con CEC. En base a ello, la ausencia de elevación significativa de IFN- γ en el presente estudio podría también explicarse por la baja proporción de pacientes coronarios sobre el total.

Revisando la literatura, no hemos encontrado hasta ahora datos sobre los niveles postquirúrgicos de IFN- γ en pacientes valvulares, ni tampoco sobre el efecto de la cirugía cardíaca con CEC sobre los niveles de IL-1.

En el estudio tampoco se observó relación estadísticamente significativa entre los niveles de interleuquinas y las variables clínicas de los pacientes como la diabetes, el sexo, dislipemia, fiebre postoperatoria, enfermedad vascular periférica, *status* al alta, estancia hospitalaria, tiempos quirúrgicos, hemograma preoperatorio y postquirúrgico ($p > 0,05$ en todos los casos). Ascione y col.⁸⁹ describieron mayor incidencia de infección de la esternotomía y mayores períodos de intubación en los pacientes con niveles elevados de IL-8 tras la cirugía con BCP. La falta de relación entre la concentración de interleuquinas y los distintos parámetros clínicos perioperatorios analizados puede deberse, entre otras causas, a que la muestra de pacientes es insuficiente para analizar variables clínicas, y el estudio no se ha orientado específicamente para ello. En definitiva, no pueden relacionarse los niveles de interleuquinas con la morbilidad de los pacientes.

El análisis de las células de la serie blanca en el período perioperatorio pone de manifiesto una significativa elevación de las células, excepto los linfocitos^{104,105}, a la hora tras la cirugía, y que alcanza su valor máximo a las 24 horas. El mayor aumento se produce a expensas de los neutrófilos activados, como parte importante de la respuesta inflamatoria sistémica inducida^{92,106}. La otra parte, los monocitos, disminuyen significativamente su concentración tras la finalización del BCP, aumentando después sus niveles también de forma significativa a la hora y a las 24 horas tras la cirugía, respectivamente.

Los monocitos son células de la serie blanca que juegan un papel fundamental en la inflamación. Son capaces de diferenciarse en macrófagos y células presentadoras de antígenos y, por ello, representan la primera línea de defensa en el sistema inmune¹⁰⁷. Además activan los linfocitos T y las células B, y realizan el procesamiento y presentación de antígenos mediante la producción de diferentes citoquinas.

El aumento progresivo en la concentración de monocitos tras la cirugía con CEC, al igual que las interleuquinas, constituye un reflejo de la respuesta inflamatoria inducida en estos pacientes, y ha sido previamente documentado en por distintos autores^{106, 107}. Se ha descrito que el mecanismo fisiopatológico subyacente es un aumento en los cambios en la configuración en superficie de los monocitos, con aumento en la expresión del receptor CD11b y formación de agregados monocitos-plaquetas. Recientemente, se ha observado que la realización de cirugía sin CEC implica una desaparición completa de estos cambios en superficie, además de una disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias¹⁰⁶.

6.7.2 *Citoquinas en los sistemas del recuperador y de succión de cardiotorax*

El efecto real sobre la respuesta inflamatoria de determinados sistemas de ahorro de sangre utilizados en los procedimientos de cirugía cardíaca, como el recuperador de células, no está claramente descrito y sigue siendo objeto de controversia en la actualidad. Además del ya conocido efecto inflamatorio producido por el trauma quirúrgico, la isquemia y el circuito de circulación extracorpórea, se ha descrito que el uso del sistema de succión de cardiotorax condiciona una amplificación adicional de la respuesta inflamatoria debido a la exposición de la sangre a los tejidos y al aire, y al propio estrés de la aspiración^{50, 109}. También se ha descrito que el mecanismo de centrifugación del sistema recuperador de células induce una activación de los monocitos y liberación de interleuquinas por estrés, con el consiguiente aumento de la inflamación¹¹⁰, y que el recuperador podría contribuir e incluso aumentar la respuesta inflamatoria sistémica inherente al procedimiento quirúrgico al *no limpiar* los factores

pro-inflamatorios presentes en la sangre del lecho quirúrgico y volver a reinfundir dicha sangre recuperada al paciente⁶⁷.

En el presente estudio se comparó la concentración de interleuquinas en la sangre procesada en el recuperador celular en un grupo de pacientes (intervenidos con recuperador, grupo RC) y la sangre almacenada en el reservorio de la aspiración de la bomba de cardiotorax en el otro grupo de pacientes, intervenido sin recuperador (grupo Co).

La concentración de IL-6 y p40 fue significativamente mayor en la sangre almacenada en el sistema de succión de cardiotorax respecto a la sangre procesada con el recuperador. Por el contrario, la concentración de IL-8 fue significativamente mayor en la sangre procesada con el recuperador. No existieron diferencias significativas en las concentraciones de IL-1 e IFN- γ en la sangre analizada en los dos sistemas.

Otros autores también han descrito una concentración significativamente elevada de IL-8 en el sistema recuperador de células⁶⁷, y de IL-6 en el sistema succión de cardiotorax⁵⁵, aunque respecto a los valores basales plasmáticos en los pacientes.

Sin embargo, Reents y col.⁵⁰, han descrito que el procesamiento de la sangre mediante el recuperador produce una disminución significativa tanto de la IL-6 (de hasta por 20 veces respecto a la sangre pre-procesada) y de la IL-8 (de hasta la mitad), al contrario que el sistema de succión de cardiotorax, que condiciona un aumento de IL-6 y IL-8 en la sangre aspirada. No obstante, estos autores consideran que este efecto pro-inflamatorio de la succión de cardiotorax no justifica la eliminación de este sistema en base al significativo ahorro de sangre que proporciona, a menos que sólo se suprima su uso en cirugías de bajo riesgo de sangrado.

En cualquier caso, hasta la fecha, no existe en la literatura ninguna serie de pacientes en los que se compare la concentración de citoquinas pro-inflamatorias en la sangre aspirada por la bomba de succión de cardiotorax y en la sangre procesada por el recuperador de células. Los resultados del presente estudio sugieren que el recuperador es eficaz en la reducción de los niveles de determinadas citoquinas en la sangre procesada, como la IL-6 y el p40, mientras que su eficacia es más cuestionable con respecto a la IL-8. La presencia de valores aumentados de IL-8 en la sangre procesada por el recuperador podría explicarse por que el propio procedimiento de lavado podría inducir mayor liberación de esta citoquina⁵⁰.

Amand y col.¹¹⁰ han comparado el efecto de los distintos tipos de recuperador celular sobre la concentración de citoquinas, describiendo que los modelos *CATS* y *C5* eran capaces de disminuir la concentración de IL-8 en la sangre recuperada con respecto al resto. Sin embargo, los propios autores cuestionan estos resultados, al presentar los pacientes una gran heterogeneidad de valores basales plasmáticos de IL-8.

6.7.3 Citoquinas en pacientes sin y con recuperador

Se compararon los niveles plasmáticos de citoquinas y monocitos en los pacientes intervenidos con recuperador y sin recuperador en los distintos momentos del período perioperatorio (prequirúrgico, tras el cierre del BCP, a la hora tras la cirugía y a las 24 horas tras la cirugía) con el objeto de evaluar si el uso de recuperador induce una mayor respuesta inflamatoria en los pacientes.

La concentración de IL-8 en la sangre de los pacientes intervenidos con recuperador fue mayor que en los pacientes intervenidos sin recuperador en todo el período postquirúrgico, aunque existiendo sólo diferencias significativas tras la

finalización del BCP y a las 24 horas tras la cirugía. También la concentración plasmática de p40 fue mayor en los pacientes intervenidos con recuperador en todo el período postoperatorio, pero existiendo sólo diferencias significativas a la primera hora tras la cirugía.

Los niveles de INF- γ en sangre fueron menores en los pacientes intervenidos con recuperador en todo el período postoperatorio, aunque sin existir diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

No existieron diferencias significativas en la concentración de IL-1, IL-6 e INF- γ entre los dos grupos de pacientes en todos los períodos de determinación.

El efecto real del recuperador de células y la succión de cardiotoromía sobre la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca es un tema controvertido hoy en día, con opiniones contrapuestas en la literatura. Diversos autores han descrito que el uso de recuperador de células favorece un aumento significativo de la activación de la respuesta inflamatoria, en base a la observación de un aumento de los niveles séricos de IL-2 e IL-6⁵⁴, IL-8⁶⁷ y el complemento¹¹¹ en el período postquirúrgico respecto a sus valores basales. También Westerberg y col.⁵⁵ y Skrabal y col.¹¹² han descrito mayores concentraciones de IL-6, y Aldea y col.¹¹¹ del complemento sérico, en los pacientes mediante el uso de succión por cardiotoromía.

Sin embargo, Svenmarker y col.¹⁰⁹ han descrito que ni el recuperador ni el sistema de succión de cardiotoromía asocian un aumento significativo de la respuesta inflamatoria producida por el propio BCP, en base a la determinación de IL-6 y IL-8 en el suero de los pacientes en varios períodos perioperatorios. Más aún, se ha descrito una disminución de la concentración de algunas de estas citoquinas pro-inflamatorias con el uso del recuperador, como la IL-6 y la IL-8^{66, 109} y el complemento⁵¹. Amand y col.¹¹⁰

han descrito una variabilidad en la atenuación de esta respuesta en función del tipo de equipo recuperador, hecho que relacionan con las distintas velocidades de aspiración y de lavado de cada equipo.

Los resultados del presente estudio coinciden con los que describen un aumento de la concentración de citoquinas pro-inflamatorias en el suero de los pacientes tras la reinfusión de la sangre procesada con el recuperador, principalmente con Takayama y col.⁶⁷, quienes también describieron un aumento de la IL-8 en los pacientes. No hemos encontrado en la revisión de la literatura ningún estudio que determine la concentración en estos pacientes de p40, un importante mediador en la respuesta inflamatoria postquirúrgica. Tampoco, hasta la fecha, en ningún estudio se ha comparado la concentración de estos dos mediadores inflamatorios en pacientes intervenidos con y sin recuperador de células en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Las diferencias significativas en la concentración de IL-8 a favor del grupo recuperador tras la finalización del BCP pueden justificarse, en gran parte, por la inclusión de prácticamente todos (a excepción de uno) los pacientes coronarios en el grupo recuperador, puesto que los pacientes coronarios tuvieron una mayor concentración de IL-6 e IL-8 en el momento de la finalización de BCP. De hecho, si eliminamos estos pacientes a la hora de comparar la concentración de IL-8 en este período de medición, las diferencias dejan de ser significativas ($p=0.11$) entre el grupo recuperador y grupo control. Por otra parte, las diferencias significativas en la concentración de la IL-8 a las 24 horas, e incluso la tendencia a elevarse en la primera hora (aunque no sea una diferencia significativa), pueden justificarse por la mayor concentración de IL-8 presente en la sangre del recuperador, sangre que se autotransfundió a los pacientes al finalizar la cirugía y que podría explicar las elevadas concentraciones de IL-8 determinadas a partir de este momento. Más aún, si se eliminan

los pacientes coronarios a la hora de analizar las concentraciones de IL-8 en los dos grupos de pacientes en este período, las diferencias siguen siendo significativas.

Las diferencias significativas en la concentración de p40 a favor del grupo recuperador a la hora y a las 24 horas tras la cirugía también pueden deberse en parte a la presencia de los pacientes coronarios en el grupo recuperador, en los que existe una concentración mayor de esta citoquina respecto a los no coronarios (aunque no significativa). Otra causa podría ser la elevación significativa de la concentración de monocitos a la hora y las 24 horas tras la cirugía, respectivamente, y/o a la progresiva recuperación de su funcionalidad en el tiempo tras la intervención quirúrgica.

Conviene resaltar también que los niveles basales prequirúrgicos de IL-8 y p40 ya se encuentran aumentados, aunque no de forma significativa, en el grupo de pacientes con recuperador, hecho que se interpreta como casual, aunque hay que reiterar que prácticamente todos excepto uno de los pacientes coronarios fue incluido en este grupo.

También conviene resaltar que cualquier determinación de variables biológicas como es el caso de las citoquinas, hay que otorgar más valor a la tendencia global en el tiempo que a determinadas diferencias en un momento puntual. Ello obedece, por un lado, a que la determinación de estas citoquinas se ha hecho en el suero de los pacientes, no a nivel local, por lo que no refleja fielmente la concentración local real de alguna o todas ellas en el lugar de inflamación. Por otra parte, el ELISA es una técnica semicuantitativa, por lo que debe atribuirse más valor diferencia entre valores a las distintas horas que del valor cuantitativo en sí.

Finalmente, es conocido que los patrones de variación de las citoquinas parecen ser paciente-dependientes, ya que existe una importante variabilidad interindividual en

los niveles de citoquinas observados en los pacientes^{90, 97}, especialmente durante e inmediatamente después del BCP. Estos patrones de variabilidad interindividual han sido relacionados con una predisposición genética en los pacientes, especialmente la IL-6, FNT, IL-2 y IL-1 en el período postoperatorio, las cuales se ha descrito que siguen un patrón similar⁹⁰.

En base a todo ello podemos considerar que la tendencia global de las citoquinas analizadas es a aumentar desde el inicio del período post-operatorio, en el momento de la finalización del BCP, y a mantenerse elevadas hasta las primeras 24 horas, cuando empiezan a descender, y que el uso del recuperador no permite obtener una disminución significativa de la respuesta inflamatoria en los pacientes durante todo el período postoperatorio.

No existieron diferencias significativas en la concentración de monocitos entre los dos grupos de pacientes en ninguno de los momentos de determinación de muestras, lo que apoyaría la ausencia de efecto anti-inflamatorio del recuperador. Se ha descrito una alteración en la función de los monocitos en los pacientes intervenidos con CEC^{112, 113}. Los mayores niveles postoperatorios de citoquinas en los pacientes del grupo recuperador podrían explicarse también por las diferencias en la funcionalidad de los monocitos entre uno y otro grupo de pacientes. Los monocitos en la sangre de los pacientes intervenidos con recuperador de células recobrarían antes su funcionalidad que el resto, según esta hipótesis. No obstante esta medición no era el objeto del presente trabajo y deberá ser corroborada en estudios posteriores.

6.7.4 Limitaciones del estudio

Observamos algunas limitaciones a la hora de interpretar los resultados del estudio:

- La muestra de pacientes no es demasiado elevada, lo que no impide evaluar con fiabilidad parámetros analíticos, pero resulta insuficiente para evaluar parámetros clínicos no cuantitativos.
- En el estudio se han incluido pacientes intervenidos tanto de cirugía de revascularización coronaria como cirugía valvular, y las distintas características clínicas y la diferente técnica quirúrgica en estos pacientes pueden alterar los resultados obtenidos y su interpretación.
- Tanto en el grupo de pacientes intervenidos con recuperador como en el grupo control se utilizó como medida de ahorro de sangre adicional la succión de cardiotorax, debido a los protocolos existentes en el equipo quirúrgico de nuestro hospital. Esto difiere de la metodología de la mayoría de la literatura que se ha revisado, en la que se comparan por separado los pacientes intervenidos con uno u otro sistema de recuperación de sangre.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. La utilización del recuperador de células no disminuye la respuesta inflamatoria producida en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Esta respuesta se produce, fundamentalmente, a expensas de un aumento significativo de las citoquinas IL-6, IL-8 y p40. Existe una mayor respuesta inflamatoria en los pacientes coronarios.

2. El recuperador de células no disminuye las necesidades transfusionales en las intervenciones de cirugía cardíaca en los pacientes de bajo riesgo.

3. Los parámetros que predijeron con mayor probabilidad la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes en todos los pacientes fueron los bajos valores preoperatorios de hemoglobina y de área de superficie corporal.

4. El recuperador celular en nuestra serie no produjo ningún efecto adverso ni parece influir en el pronóstico de los pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Basran S, Frumento RJ, Cohen A, et al. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:15-20.
2. Shander A, Moskowitz D, Rijhwani TS. The safety and efficacy of "bloodless" cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9:53-63.
3. Yap CH, Lau L, Krishnaswamy M, Gaskell M, Yii M. Age of transfused red cells and early outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:554-559.
4. Andreassen JJ, Westen M, Pallesen PA, Jensen S, Gorst-Rasmussen A, Johnsen SP. Transfusion practice in coronary artery bypass surgery in Denmark: a multicenter audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6:623-627.
5. Ysasi A, Trujillo MJ, Tuesta ID, Llorens R, Herreros E. Cell saver devices in coronary revascularization surgery without extracorporeal circulation reduce transfusion requirements. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006; 53:465-740.
6. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, Gallagher T, Jin R, Grunkemeier GL. Blood transfusion reduction in cardiac surgery: multidisciplinary approach at a community hospital. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:532-539.
7. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544-2552.
8. Snyder-Ramos SA, Mohnle P, Weng YS, et al. The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48:1284-1299.
9. Koch CG, Li L, Duncan AI, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; 34:1608-1616.

10. Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:607-612.
11. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48:2S-30S.
12. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-44.
13. Kulier A, Levin J, Moser R, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116:471-479.
14. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:592-598.
15. Rawn J. The silent risks of blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:664-8.
16. Shander A, Goodnough LT. Why an alternative to blood transfusion?. *Crit Care Clin* 2009; 25:261-277.
17. Baele PL, Ruiz-Gomez J, Londot C, Sauvage M, Van Dyck MJ, Robert A. Systematic use of aprotinin in cardiac surgery: influence on total homologous exposure and hospital cost. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992; 43:103-12.
18. Van der Linden P, Dierick A. Blood conservation strategies in cardiac surgery. *Vox Sang* 2007; 92:103-112.
19. Ralley FE. Programmatic blood conservation in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11:242-246.
20. Shander A, Moskowitz DM, Javidroozi M. Blood conservation in practice: an overview. *Br J Hosp Med (Lond)* 2009; 70:16-21.
21. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S27-86.

22. Klebanoff G. Early clinical experience with a disposable unit for the intraoperative salvage and reinfusion of blood loss (intraoperative autotransfusion). *Am J Surg* 1970; 120:718-722.
23. Murphy MF, Edbury C, Wickenden C. Survey of the implementation of the recommendations in the Health Services Circular 1998/224 'Better Blood Transfusion'. *Transfus Med* 2003; 13:121-125.
24. Desmond M. Peroperative cell salvage. *Transfus Clin Biol* 2007; 14:530-532.
25. Tawes RL, Jr., DuVall TB. The basic concepts of an autotransfusor: the Cell-Saver. *Semin Vasc Surg* 1994; 7:93-94.
26. Cross MH. Autotransfusion in cardiac surgery. *Perfusion* 2001; 16:391-400.
27. Murphy MF, Howell C. Survey of the implementation of the recommendations in the Health Service Circular 2002/009 'Better Blood Transfusion'. *Transfus Med* 2005; 15:453-460.
28. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D L, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001888.
29. Dalrymple-Hay MJ, Dawkins S, Pack L, et al. Autotransfusion decreases blood usage following cardiac surgery - a prospective randomized trial. *Cardiovasc Surg* 2001; 9:184-187.
30. Niranjana G, Asimakopoulos G, Karagounis A, Cockerill G, Thompson M, Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on-versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30:271-217.
31. McGill N, O'Shaughnessy D, Pickering R, Herbertson M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 324:1299.

32. Klein AA, Nashef SA, Sharples L, et al. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2008;107:1487-1495.
33. Elgebaly SA, Houser SL, el Kerm AF, Doyle K, Gillies C, Dalecki K. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:391-396.
34. Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest* 1999; 116:892-898.
35. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112:676-692.
36. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S460-75.
37. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000 Nov;13:715-25.
38. Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, et al. An inflammatory pathway of IFN-gamma production in coronary atherosclerosis. *J Immunol* 2007; 178:592-604.
39. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:469-477.
40. Ohkawa F, Ikeda U, Kanbe T, Kawasaki K, Shimada K. Effects of inflammatory cytokines on vascular tone. *Cardiovasc Res* 1995; 30:711-715.
41. Preiser JC, Schmartz D, Van der Linden P, et al. Interleukin-6 administration has no acute hemodynamic or hematologic effect in the dog. *Cytokine* 1991; 3:1-4.
42. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Biffl WL, Sauaia A, Barnett CC, Jr. Jack A. Barney Resident Research Award winner. The inflammatory profile of interleukin-6, interleukin-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 1996; 172:425-9; discussed 429-431.

43. Cho EJ, Yoon JH, Hong SJ, Lee SH, Sim SB. The Effects of Sevoflurane on Systemic and Pulmonary Inflammatory Response After Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Apr 8. [Epub ahead of print].
44. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:117-123.
45. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:806-811.
46. Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008; 127:89-97.
47. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695.
48. Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2009; 119:1424-1432.
49. Chong J HC, Verrier E. Microvascular inflammatory response in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 7:333-354.
50. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, Schwarzkopf A, Elert O. Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:58-62.
51. Marcheix B, Carrier M, Martel C, et al. Effect of pericardial blood processing on postoperative inflammation and the complement pathways. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:530-535.
52. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S715-20.
53. Levy JH. Anti-inflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:89-101.

54. Sandoval S, Alrawi S, Samee M, et al. A cytokine analysis of the effect of cell saver on blood in coronary bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2001; 4:113-117; discussion 117-9.
55. Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. Coronary surgery without cardiotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:54-59.
56. Ouattara A, Niculescu M, Boccara G, et al. Identification of risk factors for allogenic transfusion in cardiac surgery from an observational study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22:278-83.
57. Ouattara A, Niculescu M, Ghazouani S, et al. Predictive performance and variability of the cardiac anesthesia risk evaluation score. *Anesthesiology* 2004; 100:1405-1410.
58. Parr KG, Patel MA, Dekker R, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:176-181.
59. A IB. Registro Español de Actividad de Cirugía Cardiovascular. Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular 2007.
60. Tornos P. Valvular heart disease in women. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:832-836.
61. Keogh BE WP. Third European Adult Cardiac Surgical Database Report. The European Association for Cardio-Choracic Surgery. Dendrite Clinical Systems. Oxfordshire, UK-2007.
62. Rodriguez R, Torrents A, Garcia P, et al. Cardiac surgery in elderly patients. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:1159-6118.
63. Carrascal Y. [Cardiac surgery in the elderly: new prospects for an increasing population]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128:422-428.
64. Lopez-Rodriguez FJ, Gonzalez-Santos JM, Dalmau MJ, Bueno M. Cardiac surgery in the elderly: comparison of medium-term clinical outcomes in octogenarians and the elderly from 75 to 79 years. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:579-588.

65. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC. Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:14-26.
66. Allen SJ, McBride WT, McMurray TJ, et al. Cell salvage alters the systemic inflammatory response after off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:578-585.
67. Takayama H, Soltow LO, Aldea GS. Differential expression in markers for thrombin, platelet activation, and inflammation in cell saver versus systemic blood in patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:519-523.
68. Caballero-Borrego J, Gomez-Doblas JJ, Valencia-Serrano FM, et al. Influence of sex on perioperative outcomes in patients undergoing valve replacement for severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:31-8.
69. Cortina Romero JM. Complexity and severity scores in cardiac surgery. Uses and limitations. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:473-476.
70. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:9-13.
71. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24:881-882.
72. Sergeant P, de Worm E, Meyns B. Single centre, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:1176-1182.
73. Leontyev S, Walther T, Borger MA, et al. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1440-1445.
74. Shanmugam G, West M, Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005; 4:299-303.

75. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009; 109:320-330.
76. Edmunds LH, Jr., Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:932-935.
77. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:S2-22.
78. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:S23-42.
79. Karski JM, Balatbat JT. Blood Conservation Strategies in Cardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2003;.7: 175-188.
80. DeAnda A, Jr., Baker KM, Roseff SD, et al. Developing a blood conservation program in cardiac surgery. *Am J Med Qual* 2006; 21:230-237.
81. Popovsky MA, Devine PA, Taswell HF. Intraoperative autologous transfusion. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:125-134.
82. Solomon MD, Rutledge ML, Kane LE, Yawn DH. Cost comparison of intraoperative autologous versus homologous transfusion. *Transfusion* 1988; 28:379-382.
83. Breyer RH, Engelman RM, Rousou JA, Lemeshow S. Blood conservation for myocardial revascularization. Is it cost effective? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:512-522.
84. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood

- transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2006; 10:iii-iv, ix-x, 1-210.
85. Rubens FD, Wells GA, Nathan HJ. Letter by Rubens et al regarding article, "Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery". *Circulation* 2008; 117:e348; author reply e349.
86. Djaiani G, Fedorko L, Borger MA, et al. Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. *Circulation* 2007; 116:1888-1895.
87. Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:569-575.
88. Sablotzki A, Friedrich I, Muhling J, et al. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002; 17:103-109.
89. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1198-1204.
90. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, et al. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol* 2001; 125:80-88.
91. Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:363-70; discussion 370-371.
92. Sbrana S, Parri MS, De Filippis R, Gianetti J, Clerico A. Monitoring of monocyte functional state after extracorporeal circulation: a flow cytometry study. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 58:17-24.

93. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84:1045-1049.
94. Smith WB, Gamble JR, Clark-Lewis I, Vadas MA. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration. *Immunology* 1991; 72:65-72.
95. Matsuzaki K, Hiramatsu Y, Homma S, Sato S, Shigeta O, Sakakibara Y. Sivelestat reduces inflammatory mediators and preserves neutrophil deformability during simulated extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:611-617.
96. Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, Spandidos DA. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2009 Aug 4. [Epub ahead of print].
97. Misoph M, Babin-Ebell J. Interindividual variations in cytokine levels following cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels* 1997; 12:119-127.
98. Zhou RH, Shi Q, Gao HQ, Shen BJ. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population. *J Atheroscler Thromb* 2001; 8:30-32.
99. Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91:133-136.
100. Fernandes JL, Mamoni RL, Orford JL, et al. Increased Th1 activity in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2004; 26:131-137.
101. Apostolakis S, Vogiatzi K, Krambovitis E, Spandidos DA. IL-1 cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008; 6:150-158.
102. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor. *Annu Rev Immunol* 1993; 11:571-611.
103. Hill GE, Whitten CW, Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:367-375.

104. Blacher C, Neumann J, Jung LA, Lucchese FA, Ribeiro JP. Off-pump coronary artery bypass grafting does not reduce lymphocyte activation. *Int J Cardiol* 2005; 101:473-479.
105. Jankovicova K, Kudlova MT, Kolackova M, et al. The effect of cardiac surgery on peripheral blood lymphocyte populations. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2008; 51:25-29.
106. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003; 19:71-82.
107. Sbrana S, Bevilacqua S, Buffa M, et al. Post-reperfusion changes of monocyte function in coronary blood after extracorporeal circulation. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 65:14-21.
108. Franke A, Lante W, Kollig E, Markewitz A. A comparison of monocyte counts and ex vivo and in vitro monocyte cytokine production after major surgical trauma. *J Surg Res* 2009; 154:91-98.
109. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37:158-164.
110. Amand T, Pincemail J, Blaffart 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; 17:117-123.
111. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, et al. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:742-755.
112. Skrabal CA, Khosravi A, Choi YH, et al. Pericardial suction blood separation attenuates inflammatory response and hemolysis after cardiopulmonary bypass. *Scand Cardiovasc J* 2006; 40:219-223.
113. Fink R, Al-Obaidi M, Grewal S, Winter M, Pepper J. Monocyte activation markers during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003; 18:83-86.

9. ANEXOS

Anexo 1: Carta de aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de La Princesa de Madrid (Proyecto de Investigación PI-309)

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, 1 de diciembre de 2008

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa en el (acta 22/08) tras evaluar la respuesta a las aclaraciones solicitadas del proyecto de investigación:

TITULO: Respuesta inflamatoria y resultados clínicos con el uso de recuperador de células como sistema de autotransfusión en pacientes de bajo riesgo intervenidos de cirugía cardíaca.

Nº de Registro: PI-309

Investigador principal: Marian Prieto Rodrigo (Servicio de Anestesia, Hospital Universitario La Princesa)

Promotor: Guillermo Reyes (Servicio de Cirugía Cardiovascular)

Ponentes: F. Abad

Decisión tomada: Aprobación 27-11-2008

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que tanto el proyecto de investigación como la hoja de información son **ética y metodológicamente aceptables**. Así mismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de la Princesa.



Hospital Universitario
de la Princesa
Madrid

Fdo: **Dra. Dolores Ochoa Mazarro**
Secretaría del C.E.I.C.

Anexo 2: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: RESPUESTA INFLAMATORIA Y RESULTADOS CLÍNICOS CON EL USO DE RECUPERADOR DE CÉLULAS COMO SISTEMA DE AUTOTRANSFUSIÓN EN PACIENTES DE BAJO RIESGO INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDÍACA

Código:

Promotor: Dr. Guillermo Reyes Copa. SERVICIO DE CIRUGÍA CARDÍACA

Investigador principal: Dra. Marian Prieto Rodrigo. SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN. Teléfono: 91 520 33 66

Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA. MADRID

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio promovido por los Servicios de Anestesiología y Reanimación y Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario de la Princesa con el fin de evaluar la utilidad del uso de un sistema de transfusión de sangre del propio paciente durante la intervención quirúrgica (**autotransfusión**). Este sistema de autotransfusión se utiliza para evitar o disminuir las transfusiones de sangre de otras personas (donantes). Además de la escasez de transfusiones de donantes, éstas tienen efectos secundarios que en la mayor parte de los casos es deseable evitar. En cualquier caso, el uso de esta autotransfusión no excluye totalmente que sea necesario utilizar transfusiones de donantes.

La **autotransfusión** se utiliza fundamentalmente en cirugías que implican un **alto riesgo de sangrado** para el paciente, como es el caso de la Cirugía Cardíaca. El sistema de autotransfusión que venimos utilizando desde hace años en el hospital se denomina *recuperador de células* (en inglés *cell saver*), aunque hasta ahora no se ha estudiado su **utilidad real** (si es necesario o no usarlo) en los pacientes que tienen un **bajo riesgo de sangrado** en Cirugía Cardíaca. Para ello es por lo que hacemos el presente estudio.

Uno de los efectos secundarios más frecuentes de la Cirugía Cardíaca y de las transfusiones de donantes es producir inflamación en el organismo del paciente. Aunque parece que utilizando este sistema de autotransfusión con *recuperador de células* la inflamación producida es menor, hasta ahora no existe ningún estudio que lo demuestre de forma científica.

Por ello, el objetivo final del estudio es comparar la respuesta inflamatoria producida en pacientes de bajo riesgo de sangrado sometidos a intervenciones de Cirugía Cardíaca con circulación extracorpórea, sin el uso y con el uso de este sistema de autotransfusión (recuperador de células).

Para ello se va a realizar un estudio en pacientes con cirugía cardíaca con bajo riesgo de sangrado, en el que se dividirá entre los dos grupos de pacientes (pacientes sin uso de recuperador y con uso de recuperador). Los principales análisis que se realizarán en cada paciente son determinaciones de la cantidad de sangre que se ha transfundido, tanto del propio paciente (autotransfusión) como de donantes (si ha sido necesario realizarla), y fundamentalmente, determinaciones del nivel de inflamación producido durante la operación.

Todos estos análisis se obtendrán mediante la extracción de sucesivas muestras de sangre arterial durante la operación. Por ello, al estar bajo anestesia general, usted no notará ninguna molestia, y tampoco será necesaria ninguna punción adicional ya que estas muestras de sangre se extraerán de la propia punción realizada al comienzo de la cirugía para medir sus constantes vitales.

Por último, se evaluará su estado clínico y neurológico una vez que usted haya despertado de la cirugía, para lo cual se realizará una sencilla exploración clínica en su habitación al poco tiempo de la intervención quirúrgica.

Cualquier nueva información referente al sistema de autotransfusión descrito (recuperador de células) y su utilidad clínica utilizados que se descubra durante su participación, le será comunicada.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el Real Decreto 994/99.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará por el Investigador Principal o los Investigadores Colaboradores del estudio, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de forma que sea imposible su reconocimiento por terceras personas, y sólo el investigador principal y los investigadores colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores del estudio. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio:

Código de protocolo:

Promotor:

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

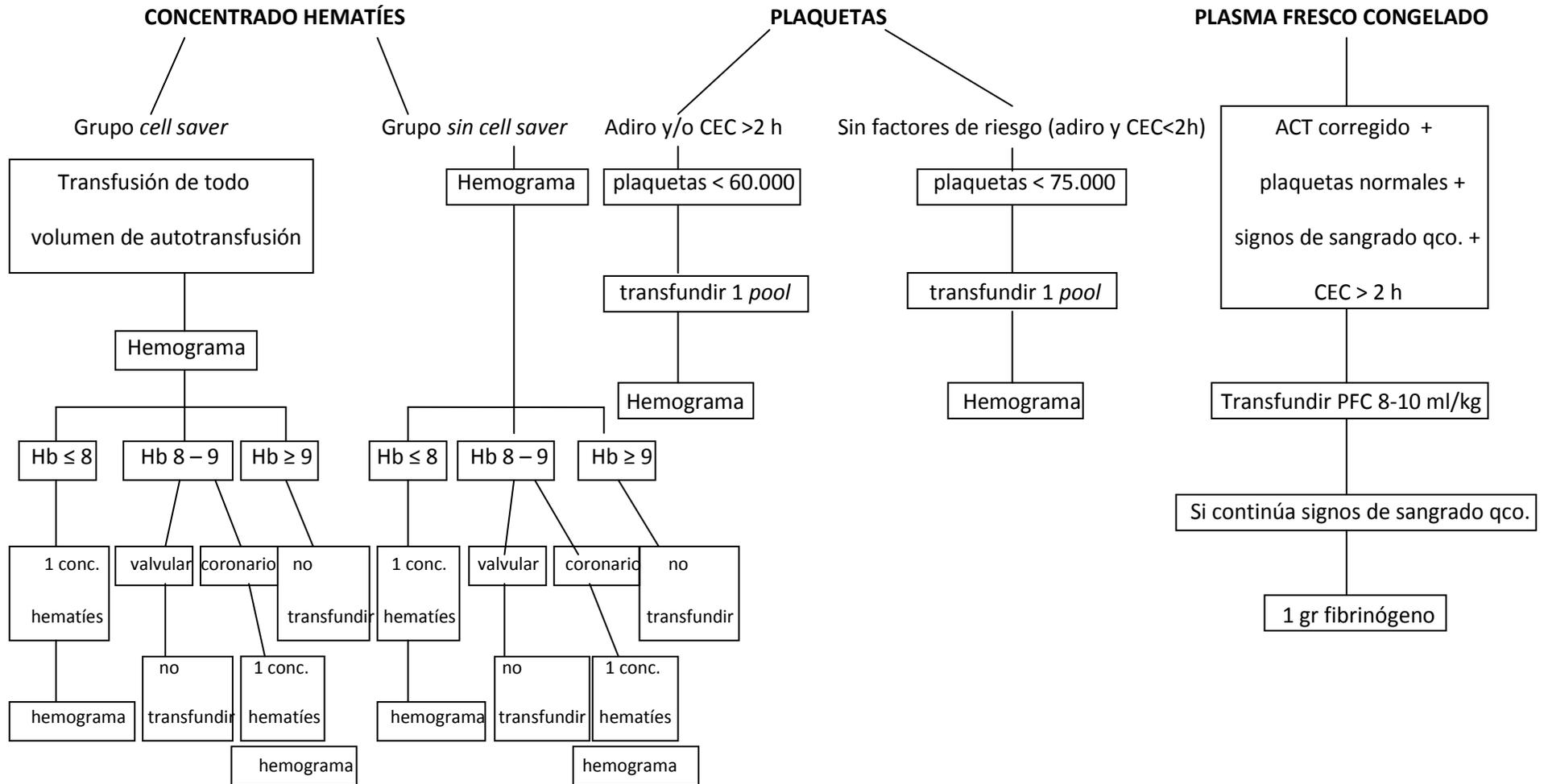
FIRMA DEL INVESTIGADOR

Anexo 3: EuroSCORE. Factores de riesgo con sus valores (pesos), para calcular el modelo aditivo, y sus coeficientes β para calcular el modelo logístico.

Variable (χ_i)	Peso aditivo	β
Edad	1 por cada 5 años > 60	0,0666354
Sexo femenino	1	0,3304052
Creatinina sérica > 200 $\mu\text{mol/l}$	2	0,6521653
Arteriopatía extracardiaca	2	0,6558917
EPOC	1	0,4931341
Disfunción neurológica	2	0,841626
Intervención cardiaca previa	3	1,002625
Endocarditis activa	3	1,101265
Estadio preoperatorio crítico	3	0,9058132
Angina inestable	2	0,5677075
FEVI < 30%	3	1,094443
FEVI 30%-50%	1	0,419643
Infarto de miocardio reciente	2	0,5460218
Presión sistólica AP > 60 mmHg	2	0,7676924
Intervención urgente	2	0,7127953
Rotura del septo interventricular	4	1,462009
Otra intervención realizada	2	0,5420364
Intervención sobre la aorta torácica	3	1,159787

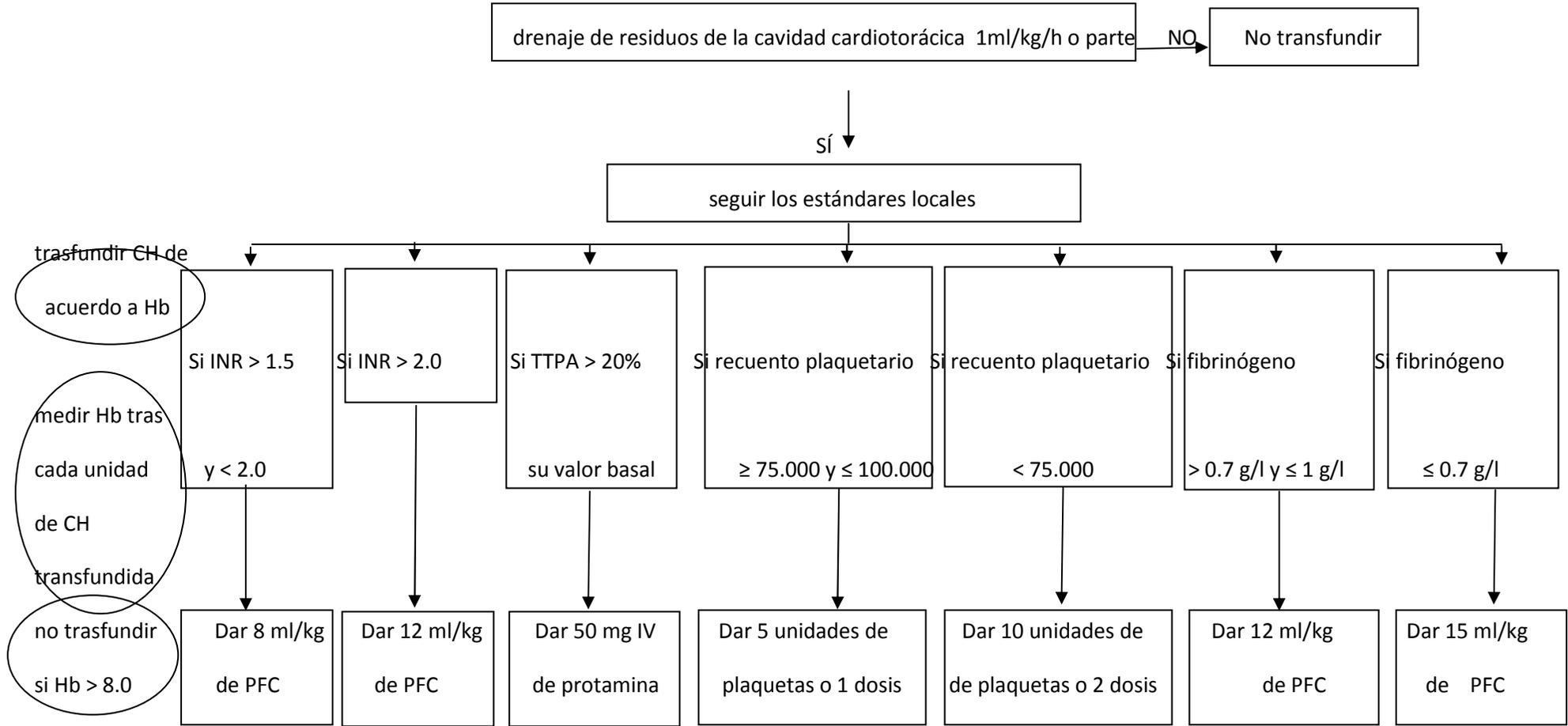
AP: arteria pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Anexo 4: Protocolo intraoperatorio de tranfusión de hemoderivados utilizado en el estudio.



mantener
Hb ≤ 8.0g/dl

Anexo 5: Protocolo de transfusión en la unidad de cuidados intensivos.



trasfundir CH de acuerdo a Hb

medir Hb tras cada unidad de CH transfundida

no trasfundir si Hb > 8.0

DIAGRAMA DE TRABAJO	1ª VISITA PRE-OPERATORIO	2ª VISITA INTRAOPERATORIO		3ª VISITA (UCI) POSTOPERATORIO INMEDIATO			4ª VISITA (ALTA) POSTOPERATORIO TARDÍO	5ª VISITA ESTATUS AL MES
		Preinducción	Post-CEC	1 h.	6 h.	24 h.		
CONSENTIMIENTO INFORMADO	✓							
HEMOGRAMA COMPLETO**	✓		✓	✓	✓	✓	✓	
CREATININA (Cr) SANGUÍNEA	✓			✓	✓	✓	✓	
PRUEBAS DE FUNCIÓN CARDÍACA***				✓	✓	✓		
IL-6, IL-8, IL-23, IL-17, IF- γ		✓	✓	✓		✓		
CUANTIFICACIÓN DE HEMODERIVADOS			✓	✓	✓	✓	✓	
VALORACIÓN CLÍNICA					✓	✓	✓	
ESTATUS							✓	✓

** HEMOGRAMA COMPLETO: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos totales, monocitos, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, basófilos

***PRUEBAS DE FUNCIÓN CARDÍACA: CPK, CPK-MB, troponina T

Anexo 6: Diagrama de trabajo (*flow-chart*)

Anexo 7: Hojas de recogida de datos.

Estudio de investigación PI-309

NHC:

PREOPERATORIO

Fecha ingreso:

(poner una X en la casilla correspondiente)

1. Criterios de inclusión y exclusión

El paciente cumple los criterios de inclusión en el estudio si no

El paciente cumple algún criterio de exclusión en el estudio si no

2. Firma del consentimiento no si fecha

3. Antecedentes del paciente

Fecha de nacimiento

Sexo M F **Peso** kg **Talla** cm **BMI** m2

Tabaquismo cigarrillos / día

Diabetes no dieta antidiabéticos orales insulina

Hipercolesterolemia si no

HTA si no

Enfermedad arterial asociada si no

Drogodependencia si no

Enfermedad respiratoria no EPOC asma otras

Neurológicos no AIT ACV anteced.fam.demencia otras

Neoplasias si no

Tratamientos previos antiarrítmicos antiplaquetarios ACO antilipémicos
B-bloqueantes Ca⁺⁺ antagonistas digitálicos diuréticos heparina b.p.m.
IECA's nitratos otros

otros antecedentes de interés...

4. Enfermedad actual

NYHA disnea (I, II ,III ó IV) angina (I, II , III ó IV)

Enfermedad coronaria si no

Enfermedad valvular no si
(definida como moderada o severa)

Ritmo cardíaco sinusal FA DMP

Fracción de eyección normal (>50%) moderada (30-50%) severa (<30%)

PASP ≥ 60 mmHg si no

Euroscore

NHC:

INTRAOPERATORIO

Fecha cirugía:

(poner una X en la casilla correspondiente)

1. Recuperador de células si no

2. Hora de inicio quirúrgica (incisión)

3. Hora de finalización quirúrgica (grapas)

4. Tiempo de CEC min.

5. Tiempo de clampaje aórtico min.

6. Ácido tranexámico si no

7. Número de by-pass

8. Número de injertos arteriales

NHC:

POSTOPERATORIO INMEDIATO

Fecha ingreso:

(poner una X en la casilla correspondiente)

1. Horas de intubación horas

2. Sangrado a las 6 horas ml.

3. Sangrado a las 24 horas ml.

4. Transfusión de sangre y hemoderivados

unidades de sangre transfundidas

unidades de plasma transfundidas

unidades de plaquetas transfundidas

5. Antifibrinolíticos si no

otros datos postoperatorios de interés ...

6.Fecha de alta

NHC:

POSTOPERATORIO TARDÍO (PLANTA)

(poner una X en la casilla correspondiente)

1. Fecha de alta
2. Estatus al alta vivo muerto
3. Fiebre *(definida como $T^a \geq 38^\circ$ a partir de las 1^{as} 48 horas)*
si no
4. Necesidad de antibióticos si no
5. Unidades de sangre transfundidas en planta

6. Complicaciones

- | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| infecciosas | si <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | fecha <input type="text"/> |
| FA | si <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | fecha <input type="text"/> |
| bajo gasto <i>(necesidad de inotrópicos)</i> | si <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | fecha <input type="text"/> |
| reintervención | si <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | fecha <input type="text"/> |
| IAM | si <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | fecha <input type="text"/> |
| ictus | si <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | fecha <input type="text"/> |

I.Renal ($Cr > 1.5$)

si no fecha

otras complicaciones ...

7. Fecha de última revisión (*30 días \pm 5 tras la cirugía*)

8. Estatus vivo muerto

9. Reingreso de origen cardíaco si no

INTRAOPERATORIO

PREVIA A COMIENZO DE INCISIÓN

hemoglobina* g / dl

hematocrito* %

Finalización CEC

hemoglobina g / dl

monocitos miles/mm³

hematocrito %

linfocitos miles/mm³

plaquetas millón / mm³

neutrófilos miles/mm³

leucocitos miles / mm³

eosinófilos %

basófilos %

NHC:

ANALÍTICAS

(poner el valor en la casilla correspondiente)

(*Valores de analizador de gases arteriales)

POSTOPERATORIO INMEDIATO (UCI)

Primera hora

hemoglobina	<input type="text"/>	g / dl	monocitos	<input type="text"/>	miles/mm ³
hematocrito	<input type="text"/>	%	linfocitos	<input type="text"/>	miles/mm ³
plaquetas	<input type="text"/>	millón / mm ³	neutrófilos	<input type="text"/>	miles/mm ³
leucocitos	<input type="text"/>	miles / mm ³	eosinófilos	<input type="text"/>	%
			basófilos	<input type="text"/>	%

creatinina mg / dl

troponina I ng/ml CPK U/l CPK-MB U/l

A las 6 horas

hemoglobina	<input type="text"/>	g / dl	monocitos	<input type="text"/>	miles/mm ³
hematocrito	<input type="text"/>	%	linfocitos	<input type="text"/>	miles/mm ³
plaquetas	<input type="text"/>	millón / mm ³	neutrófilos	<input type="text"/>	miles/mm ³
leucocitos	<input type="text"/>	miles / mm ³	eosinófilos	<input type="text"/>	%
			basófilos	<input type="text"/>	%

creatinina mg / dl

troponina T ng/ml CPK U/l CPK-MB U/l

A las 24 horas

hemoglobina	<input type="text"/>	g / dl	monocitos	<input type="text"/>	miles/mm ³
hematocrito	<input type="text"/>	%	linfocitos	<input type="text"/>	miles/mm ³
plaquetas	<input type="text"/>	millón / mm ³	neutrófilos	<input type="text"/>	miles/mm ³
leucocitos	<input type="text"/>	miles / mm ³	eosinófilos	<input type="text"/>	%
			basófilos	<input type="text"/>	%

creatinina mg / dl

troponina T ng/dl CPK U/l CPK – MB U/l